(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0121140
(43) 공개일자 2021년10월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 403/12 (2006.01) *A61K 31/44* (2006.01)
A61K 31/50 (2006.01) *C07D 213/82* (2006.01)
C07D 237/24 (2006.01) *C07D 401/12* (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) *C07D 405/14* (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01) *C07D 413/14* (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 403/12 (2013.01)
A61K 31/44 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2021-7027099
(22) 출원일자(국제) 2020년01월28일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2021년08월25일
(86) 국제출원번호 PCT/US2020/015291
(87) 국제공개번호 WO 2020/159904
국제공개일자 2020년08월06일
(30) 우선권주장
62/798,566 2019년01월30일 미국(US)

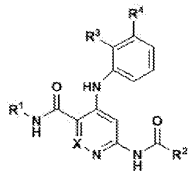
(71) 출원인
브리스톨-마이어스 스퀩 컴퍼니
미국 뉴저지 (우편번호 08540-4000) 프린스톤 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드 피.오. 박스 4000
(72) 발명자
셔우드, 트레버 씨.
미국 08543 뉴저지주 프린스톤 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스퀩 컴퍼니 내
양, 마이클 지.
미국 08543 뉴저지주 프린스톤 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스퀩 컴퍼니 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이귀동

전체 청구항 수 : 총 12 항

(54) 발명의 명칭 **아미드-이치환된 피리딘 또는 피리다진 화합물**

(57) 요 약

하기 화학식 (I): (화학식 (I))을 갖는 화합물 또는 그의 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염은, Tyk-2에 작용하여 신호 전달 억제를 유발함으로써 IL-12, IL-23 및/또는 IFNα의 조정에 유용하다.



1

(52) CPC특허분류
A61K 31/50 (2013.01)
A61K 31/501 (2013.01)
A61P 29/00 (2018.01)
A61P 37/00 (2018.01)
C07D 213/82 (2013.01)
C07D 237/24 (2013.01)
C07D 401/14 (2013.01)
C07D 413/12 (2013.01)
C07D 413/14 (2013.01)

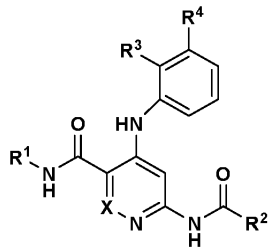
(72) 발명자
길모어, 존 엘.
미국 08543 뉴저지주 프린스톤 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스퀩 컴퍼니 내
장, 엔레이
미국 08540 뉴저지주 프린스톤 케네디 코트 37
샤오, 쯔리
미국 08543 뉴저지주 프린스톤 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스퀩 컴퍼니 내
리우, 칭지에
미국 08543 뉴저지주 프린스톤 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스퀩 컴퍼니 내

명 세 서

청구범위

청구항 1

화학식 I의 화합물 또는 그의 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염:



I

여기서

X는 N 또는 CH이고;

R^1은 H, CD_3, C_{1-3} 알킬 또는 C_{3-6} 시클로알킬이고;

R^2는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 0-1개의 R^{2a}로 치환된 $-(CH_2)_r$-3-14원 카르보사이클, 0-2개의 R^{2a}로 치환된 $-NR^aC_{1-6}$ 알킬, 0-2개의 R^{2a}로 치환된 $-NR^a$-아릴, 0-2개의 R^{2a}로 치환된 $-NR^a$-헤테로사이클, NR^aCO-C_{1-6} 알킬, 0-2개의 R^{2a}로 치환된 NR^a-C_{3-6} 시클로알킬 또는 0-3개의 R^{2a}로 치환된 5-8원 헤테로사이클이고;

R^{2a}는 각 경우에 독립적으로, H, CN, 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, C_{3-6} 아릴 또는 5-8원 헤테로사이클이고;

R^3은 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, $-NHS(O)_pR^a$ 또는 $-S(O)_pR^a$이고;

R^4는 부재하거나 또는 0-3개의 R^5로 치환된 5-7원 헤테로사이클이고;

R^5는 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬 C_{1-3} 알콕시, 0-2개의 R^{5a}로 치환된 $--(CH_2)_r$ 5-8원 헤테로사이클 또는 -CO-3-8원 헤테로사이클이고;

R^{5a}는 SO_2-C_{1-6} 알킬 또는 $COO-C_{1-6}$ 알킬이고;

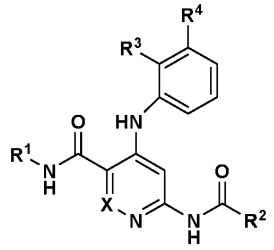
R^a는 C_{1-3} 알킬 또는 C_{3-6} 시클로알킬이고;

p는 1 또는 2이고;

r은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 하기 화학식의 화합물 또는 그의 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염:



I

여기서

X는 N 또는 CH이고;

R^1은 H 또는 CD_3이고;

R^2는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 0-1개의 R^{2a}로 치환된 $-(CH_2)_r$-3-14원 카르보사이클, 0-2개의 R^{2a}로 치환된 $-NR^aC_{1-6}$ 알킬, 0-2개의 R^{2a}로 치환된 $-NR^a$-아릴, 0-2개의 R^{2a}로 치환된 $-NR^a$-헤테로사이클, NR^aCO-C_{1-6} 알킬, 0-2개의 R^{2a}로 치환된 NR^a-C_{3-6} 시클로알킬 또는 0-3개의 R^{2a}로 치환된 5-8원 헤테로사이클이고;

R^{2a}는 각 경우에 독립적으로, H, CN, 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, C_{3-6} 아릴 또는 5-8원 헤테로사이클이고;

R^3은 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, $-NHS(O)_pR^a$ 또는 $-S(O)_pR^a$이고;

R^4는 부재하거나 또는 0-3개의 R^5로 치환된 5-7원 헤테로사이클이고;

R^5는 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬 C_{1-3} 알콕시, 0-2개의 R^{5a}로 치환된 $--(CH_2)_r$ 5-8원 헤테로사이클 또는 -CO-3-8원 헤테로사이클이고;

R^{5a}는 SO_2-C_{1-6} 알킬 또는 $COO-C_{1-6}$ 알킬이고;

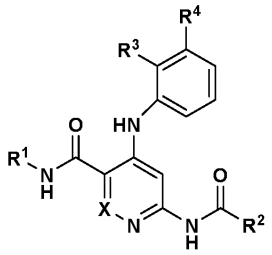
R^a는 C_{1-3} 알킬 또는 C_{3-6} 시클로알킬이고;

p는 1 또는 2이고;

r은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

청구항 3

제1항에 있어서, 하기 화학식의 화합물 또는 그의 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염:



I

여기서

X는 N 또는 CH이고;

R^1은 H 또는 CD_3이고;

R^2는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 0-1개의 R^{2a}로 치환된 $-(CH_2)_r$-3-14원 카르보사이클, 0-2개의 R^{2a}로 치환된 $-NR^aC_{1-6}$ 알킬, 0-2개의 R^{2a}로 치환된 $-NR^a$-아릴, 0-2개의 R^{2a}로 치환된 $-NR^a$-헤테로사이클, NR^aCO-C_{1-6} 알킬, 0-2개의 R^{2a}로 치환된 NR^a-C_{3-6} 시클로알킬 또는 0-3개의 R^{2a}로 치환된 5-8원 헤테로사이클이고;

R^{2a}는 각 경우에 독립적으로, H, CN, 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, C_{3-6} 아릴 또는 5-8원 헤테로사이클이고;

R^3은 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, $-NHS(O)_pR^a$ 또는 $-S(O)_pR^a$이고;

R^4는 부재하거나 또는 0-3개의 R^5로 치환된 5-7원 헤테로사이클이고;

R^5는 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬 C_{1-3} 알콕시, 0-2개의 R^{5a}로 치환된 --$(CH_2)_r$ 5-8원 헤테로사이클 또는 -CO-3-8원 헤테로사이클이고;

R^{5a}는 SO_2-C_{1-6} 알킬 또는 $COO-C_{1-6}$ 알킬이고;

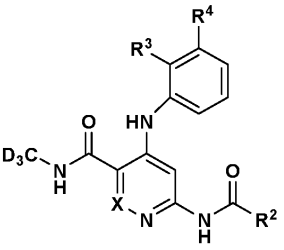
R^a는 C_{1-3} 알킬 또는 C_{3-6} 시클로알킬이고;

p는 2이고;

r은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

청구항 4

제3항에 있어서, 하기 화학식의 화합물 또는 그의 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염:



여기서

X는 N 또는 CH이고;

R^2는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 0-1개의 R^{2a}로 치환된 $-(CH_2)_r$-3-14원 카르보사이클, 0-2개의 R^{2a}로 치환된 $-NR^aC_{1-6}$ 알킬, 0-2개의 R^{2a}로 치환된 $-NR^a$-아릴, 0-2개의 R^{2a}로 치환된 $-NR^a$-헤테로사이클, NR^aCO-C_{1-6} 알킬, 0-2개의 R^{2a}로 치환된 NR^a-C_{3-6} 시클로알킬 또는 0-3개의 R^{2a}로 치환된 5-8원 헤테로사이클이고;

R^{2a}는 각 경우에 독립적으로, H, CN, 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, C_{3-6} 아릴 또는 5-8원 헤테로사이클이고;

R^3은 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, $-NHS(O)_pR^a$ 또는 $-S(O)_pR^a$이고;

R^4는 부재하거나 또는 0-3개의 R^5로 치환된 5-7원 헤테로사이클이고;

R^5는 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬 C_{1-3} 알콕시, 0-2개의 R^{5a}로 치환된 $--(CH_2)_r$ 5-8원 헤테로사이클 또는 -CO-3-8원 헤테로사이클이고;

R^{5a}는 SO_2-C_{1-6} 알킬 또는 $COO-C_{1-6}$ 알킬이고;

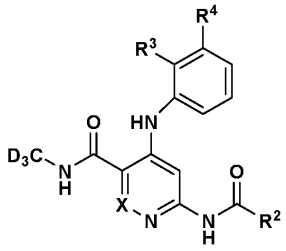
R^a는 C_{1-3} 알킬 또는 C_{3-6} 시클로알킬이고;

p는 2이고;

r은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

청구항 5

제4항에 있어서, 하기 화학식의 화합물 또는 그의 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염:



여기서

X는 N 또는 CH이고;

R^2는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 0-1개의 R^{2a}로 치환된 $-(CH_2)_r$-3-14원 카르보사이클, 0-2개의 R^{2a}로 치환된 $-NR^aC_{1-6}$ 알킬, 0-2개의 R^{2a}로 치환된 $-NR^a$-아릴, 0-2개의 R^{2a}로 치환된 $-NR^a$-헤테로사이클, NR^aCO-C_{1-6} 알킬, 0-2개의 R^{2a}로 치환된 NR^a-C_{3-6} 시클로알킬 또는 0-3개의 R^{2a}로 치환된 5-8원 헤테로사이클이고;

R^{2a}는 각 경우에 독립적으로, H, CN, 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, C_{3-6} 아릴 또는 5-8원 헤테로사이클이고;

R^3은 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, $-NHS(O)_pR^a$ 또는 $-S(O)_pR^a$이고;

R^4는 부재하거나 또는 0-3개의 R^5로 치환된 5-7원 헤테로사이클이고;

R^5는 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬 C_{1-3} 알콕시, 0-2개의 R^{5a}로 치환된 --$(CH_2)_r$ 5-8원 헤테로사이클 또는 -CO-3-8원 헤테로사이클이고;

R^{5a}는 SO_2-C_{1-6} 알킬 또는 COO-C_{1-6} 알킬이고;

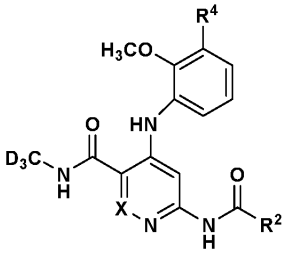
R^a는 C_{1-3} 알킬 또는 C_{3-6} 시클로알킬이고;

p는 2이고;

r은 0, 1 또는 2이다.

청구항 6

제5항에 있어서, 하기 화학식의 화합물 또는 그의 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염:



여기서

X는 N 또는 CH이고;

R^2는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 0-1개의 R^{2a}로 치환된 -$(CH_2)_r$-3-14원 카르보사이클, 0-2개의 R^{2a}로 치환된 -NR^aC_{1-6} 알킬, 0-2개의 R^{2a}로 치환된 -NR^a-아릴, 0-2개의 R^{2a}로 치환된 -NR^a-헤테로사이클, NR^aCO-C_{1-6} 알킬, 0-2개의 R^{2a}로 치환된 NR^a-C_{3-6} 시클로알킬 또는 0-3개의 R^{2a}로 치환된 5-8원 헤테로사이클이고;

R^{2a}는 각 경우에 독립적으로, H, CN, 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, C_{3-6} 아릴 또는 5-8원 헤테로사이클이고;

R^4는 부재하거나 또는 0-3개의 R^5로 치환된 5-7원 헤테로사이클이고;

R^5는 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬 C_{1-3} 알콕시, 0-2개의 R^{5a}로 치환된 --$(CH_2)_r$ 5-8원 헤테로사이클 또는 -CO-3-8원 헤테로사이클이고;

R^{5a}는 SO_2-C_{1-6} 알킬 또는 COO-C_{1-6} 알킬이고;

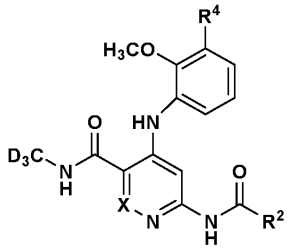
R^a는 C_{1-3} 알킬 또는 C_{3-6} 시클로알킬이고;

p는 2이고;

r은 0, 1 또는 2이다.

청구항 7

제6항에 있어서, 하기 화학식의 화합물 또는 그의 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염:



여기서

X는 N 또는 CH이고;

R^2는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 0-1개의 R^{2a}로 치환된 $-(CH_2)_r$-3-14원 카르보사이클, 0-2개의 R^{2a}로 치환된 $-NR^aC_{1-6}$ 알킬, 0-2개의 R^{2a}로 치환된 $-NR^a$-아릴, 0-2개의 R^{2a}로 치환된 $-NR^a$-헤테로사이클, NR^aCO-C_{1-6} 알킬, 0-2개의 R^{2a}로 치환된 NR^a-C_{3-6} 시클로알킬 또는 0-3개의 R^{2a}로 치환된 5-8원 헤테로사이클이고;

R^{2a}는 각 경우에 독립적으로, H, CN, 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, C_{3-6} 아릴 또는 5-8원 헤테로사이클이고;

R^4는 부재하거나 또는 트리아졸, 티아졸, 테트라졸 또는 옥사디아졸 기이고, 이들 각각은 0-3개의 R^5로 치환되고;

R^5는 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬 C_{1-3} 알콕시, 0-2개의 R^{5a}로 치환된 --$(CH_2)_r$ 5-8원 헤테로사이클 또는 -CO-3-8원 헤테로사이클이고;

R^{5a}는 SO_2-C_{1-6} 알킬 또는 $COO-C_{1-6}$ 알킬이고;

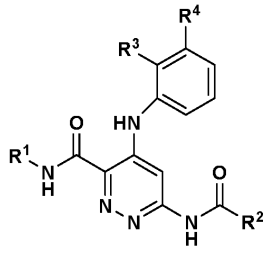
R^a는 C_{1-3} 알킬 또는 C_{3-6} 시클로알킬이고;

p는 2이고;

r은 0, 1 또는 2이다.

청구항 8

제1항에 있어서, 하기 화학식의 화합물 또는 그의 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염:



여기서

R^1은 H, CD_3, C_{1-3} 알킬 또는 C_{3-6} 시클로알킬이고;

R^2는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 0-1개의 R^{2a}로 치환된 $-(CH_2)_r$-3-14원 카르보사이클, 0-2개의 R^{2a}로 치환된 $-NR^aC_{1-6}$ 알킬, 0-2개의 R^{2a}로 치환된 $-NR^a$-아릴, 0-2개의 R^{2a}로 치환된 $-NR^a$-헤테로사이클, NR^aCO-C_{1-6} 알킬, 0-2개의 R^{2a}로 치환된 NR^a-C_{3-6} 시클로알킬 또는 0-3개의 R^{2a}로 치환된 5-8원 헤테로사이클이고;

R^{2a}는 각 경우에 독립적으로, H, CN, 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, C_{3-6} 아릴 또는 5-8원 헤테로사이클이고;

R^3은 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, $-NHS(O)_pR^a$ 또는 $-S(O)_pR^a$이고;

R^4는 부재하거나 또는 0-3개의 R^5로 치환된 5-7원 헤테로사이클이고;

R^5는 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬 C_{1-3} 알콕시, 0-2개의 R^{5a}로 치환된 $--(CH_2)_r$ 5-8원 헤테로사이클 또는 -CO-3-8원 헤테로사이클이고;

R^{5a}는 SO_2-C_{1-6} 알킬 또는 $COO-C_{1-6}$ 알킬이고;

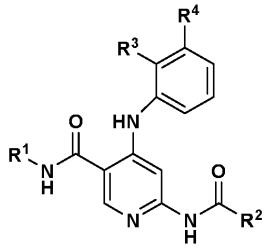
R^a는 C_{1-3} 알킬 또는 C_{3-6} 시클로알킬이고;

p는 1 또는 2이고;

r은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

청구항 9

제1항에 있어서, 하기 화학식의 화합물 또는 그의 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염:



여기서

R^1은 H, CD_3, C_{1-3} 알킬 또는 C_{3-6} 시클로알킬이고;

R^2는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 0-1개의 R^{2a}로 치환된 $-(CH_2)_r$-3-14원 카르보사이클, 0-2개의 R^{2a}로 치환된 $-NR^aC_{1-6}$ 알킬, 0-2개의 R^{2a}로 치환된 $-NR^a$-아릴, 0-2개의 R^{2a}로 치환된 $-NR^a$-헤테로사이클, NR^aCO-C_{1-6} 알킬, 0-2개의 R^{2a}로 치환된 NR^a-C_{3-6} 시클로알킬 또는 0-3개의 R^{2a}로 치환된 5-8원 헤테로사이클이고;

R^{2a}는 각 경우에 독립적으로, H, CN, 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, C_{3-6} 아릴 또는 5-8원 헤테로사이클이고;

R^3은 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, $-NHS(O)_pR^a$ 또는 $-S(O)_pR^a$이고;

R^4는 부재하거나 또는 0-3개의 R^5로 치환된 5-7원 헤테로사이클이고;

R^5는 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬 C_{1-3} 알콕시, 0-2개의 R^{5a}로 치환된 $--(CH_2)_r$ 5-8원 헤테로사이클 또는 -CO-

3-8원 헤테로사이클이고;

R^{5a}는 SO_2-C_{1-6} 알킬 또는 COO-C_{1-6} 알킬이고;

R^a는 C_{1-3} 알킬 또는 C_{3-6} 시클로알킬이고;

p는 1 또는 2이고;

r은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

청구항 10

1종 이상의 제1항에 따른 화합물 및 제약상 허용되는 담체 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 11

염증성 또는 자가면역 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 제1항에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환을 치료하는 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 염증성 또는 자가면역 질환이 다발성 경화증, 류마티스 관절염, 강직성 척추염, 염증성 장 질환, 전신 홍반성 루푸스, 건선, 건선성 관절염, 크론병, 쇼그렌 증후군 또는 경피증인 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2019년 1월 30일에 출원된 미국 가출원 번호 62/798,566을 우선권 주장하며, 그의 개시내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 발명의 분야

[0004] 본 발명은 Tyk-2에 작용하여 신호 전달 억제를 유발함으로써 IL-12, IL-23 및/또는 IFNα를 조정하는 데 유용한 화합물에 관한 것이다. 본원에서는, 아미드-치환된 헤테로시클릭 화합물, 상기 화합물을 포함하는 조성물, 및 그의 사용 방법이 제공된다. 본 발명은 추가로 포유동물에서 IL-12, IL-23 및/또는 IFNα의 조정과 관련된 상태를 치료하는 데 유용한 본 발명에 따른 적어도 1종의 화합물을 함유하는 제약 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0005] 공통의 p40 서브유닛을 공유하는 이종이량체 시토카인 인터류킨 (IL)-12 및 IL-23은 활성화된 항원-제시 세포에 의해 생산되고, 자가면역에서 주요 역할을 하는 2종의 이펙터 T 세포 계통인 Th1 및 Th17 세포의 분화 및 증식에 있어서 중요하다. IL-23은 특유한 p19 서브유닛과 함께 p40 서브유닛으로 구성된다. IL-23R 및 IL-12Rβ1로 구성된 이종이량체 수용체를 통해 작용하는 IL-23은 염증유발 시토카인 예컨대 IL-17A, IL-17F, IL-6 및 TNF-α를 생산하는 Th17 세포의 생존 및 확장에 필수적이다 (McGeachy, M.J. et al., "The link between IL-23 and Th17 cell-mediated immune pathologies", Semin. Immunol., 19:372-376 (2007)). 이들 시토카인은 류마티스 관절염, 다발성 경화증, 염증성 장 질환, 및 루푸스를 포함하는 다수의 자가면역 질환의 병리생물학을 매개하는 데 있어서 중요하다. IL-12는, IL-23과 공통인 p40 서브유닛에 더하여 p35 서브유닛을 함유하고, IL-12Rβ1 및 IL-12Rβ2로 구성된 이종이량체 수용체를 통해 작용한다. IL-12는 Th1 세포 발생 및 MHC 발현, B 세포의 IgG 하위부류로의 부류 전환, 및 대식세포의 활성화를 자극함으로써 면역에서 중요한 역할을 하는 시토카인인 IFNγ의 분비에 필수적이다 (Gracie, J.A. et al., "Interleukin-12 induces interferon-gamma-dependent switching of IgG alloantibody subclass", Eur. J. Immunol., 26:1217-1221 (1996); Schroder, K. et al., "Interferon-gamma: an overview of signals, mechanisms and functions", J. Leukoc. Biol., 75(2):163-189 (2004)).

[0006] 자가면역에서의 p40-함유 시토카인의 중요성은 p40, p19, 또는 IL-23R이 결핍된 마우스가 특히 다발성 경화증, 류마티스 관절염, 염증성 장 질환, 루푸스 및 건선 모델에서 질환으로부터 보호된다는 발견에 의해 입증된다

(Kyttaris, V.C. et al., "Cutting edge: IL-23 receptor deficiency prevents the development of lupus nephritis in C57BL/6-lpr/lpr mice", J. Immunol., 184:4605-4609 (2010); Hong, K. et al., "IL-12, independently of IFN-gamma, plays a crucial role in the pathogenesis of a murine psoriasis like skin disorder", J. Immunol., 162:7480-7491 (1999); Hue, S. et al., "Interleukin-23 drives innate and T cell-mediated intestinal inflammation", J. Exp. Med., 203:2473-2483 (2006); Cua, D.J. et al., "Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain", Nature, 421:744-748 (2003); Murphy, C.A. et al., "Divergent pro- and anti-inflammatory roles for IL-23 and IL-12 in joint autoimmune inflammation", J. Exp. Med., 198:1951-1957 (2003)).

[0007] 인간 질환에서, p40 및 p19의 높은 발현이 건선성 병변에서 측정되었고, Th17 세포는 MS 환자로부터의 뇌 및 활성 크론병을 갖는 환자의 장 점막 내의 활성 병변에서 확인되었다 (Lee, E. et al., "Increased expression of interleukin 23 p19 및 p40 in lesional skin of patients with psoriasis vulgaris", J. Exp. Med., 199:125-130 (2004); Tzartos, J.S. et al., "Interleukin-17 production in central nervous system infiltrating T cells and glial cells is associated with active disease in multiple sclerosis", Am. J. Pathol., 172:146-155 (2008)). 활성 SLE 환자에서의 p19, p40, 및 p35의 mRNA 수준은 불활성 SLE 환자에서의 것과 비교하여 유의하게 더 높고 (Huang, X. et al., "Dysregulated expression of interleukin-23 and interleukin-12 subunits in systemic lupus erythematosus patients", Mod. Rheumatol., 17:220-223 (2007)), 루푸스 환자로부터의 T 세포는 우세한 Th1 표현형을 갖는 것 (Tucci, M. et al., "Overexpression of interleukin-12 and T helper 1 predominance in lupus nephritis", Clin. Exp. Immunol., 154:247-254 (2008))으로 또한 밝혀졌다.

[0008] 더욱이, 게놈전반 연관 연구는 IL-23 및 IL-12 경로에서 기능하는 인자를 코딩하는, 만성 염증성 및 자가면역 질환과 연관된 다수의 유전자좌를 확인하였다. 이들 유전자는 IL23A, IL12A, IL12B, IL12RB1, IL12RB2, IL23R, JAK2, TYK2, STAT3, 및 STAT4를 포함한다 (Lees, C.W. et al., "New IBD genetics: common pathways with other diseases", Gut, 60:1739-1753 (2011); Tao, J.H. et al., "Meta-analysis of TYK2 gene polymorphisms association with susceptibility to autoimmune and inflammatory diseases", Mol. Biol. Rep., 38:4663-4672 (2011); Cho, J.H. et al., "Recent insights into the genetics of inflammatory bowel disease", Gastroenterology, 140:1704-1712 (2011)).

[0009] 실제로, IL-12 및 IL-23 둘 다를 억제하는 항-p40 치료, 뿐만 아니라 IL-23-특이적 항-p19 요법은, 건선, 크론병 및 건선성 관절염을 포함한 질환에서 자가면역의 치료에 있어 효과적인 것으로 나타났다 (Leonardi, C.L. et al., "PHOENIX 1 study investigators. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1)", Lancet, 371:1665-1674 (2008); Sandborn, W.J. et al., "Ustekinumab Crohn's Disease Study Group. A randomized trial of Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease", Gastroenterology, 135:1130-1141 (2008); Gottlieb, A. et al., "Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial", Lancet, 373:633-640 (2009)). 따라서, IL-12 및 IL-23의 작용을 억제하는 작용제는 인간 자가면역 장애에서 치료 이익을 가질 것으로 예상될 수 있다.

[0010] IFNα 구성원뿐만 아니라 IFNβ, IFNε, IFNκ 및 IFNω를 포함하는 제I형 군의 인터페론 (IFN)은 이종이량체 IFNα/β 수용체 (IFNAR)를 통해 작용한다. 제I형 IFN은 세포성 및 체액성 면역 반응 둘 다의 활성화뿐만 아니라 자가항원의 발현 및 방출을 증진시키는 것을 포함하는 선천성 면역계 및 적응 면역계 둘 다에서 다중 효과를 갖는다 (Hall, J.C. et al., "Type I interferons: crucial participants in disease amplification in autoimmunity", Nat. Rev. Rheumatol., 6:40-49 (2010)).

[0011] 잠재적으로 치명적인 자가면역 질환인 전신 홍반성 루푸스 (SLE)를 갖는 환자에서, 인터페론 (IFN)-α (제I형 인터페론)의 증가된 혈청 수준 또는 말초 혈액 단핵 세포 및 이환된 기관에서의 제I형 IFN-조절된 유전자 (소위 IFNα 서명)의 증가된 발현이 대다수의 환자에서 입증되었고 (Bennett, L. et al., "Interferon and granulopoiesis signatures in systemic lupus erythematosus blood", J. Exp. Med., 197:711-723 (2003); Peterson, K.S. et al., "Characterization of heterogeneity in the molecular pathogenesis of lupus nephritis from transcriptional profiles of laser-captured glomeruli", J. Clin. Invest., 113:1722-1733 (2004)), 여러 연구는 혈청 IFNα 수준이 질환 활성 및 중증도 둘 다와 상관관계가 있다는 것을 밝혀냈다

(Bengtsson, A.A. et al., "Activation of type I interferon system in systemic lupus erythematosus correlates with disease activity but not with antiretroviral antibodies", Lupus, 9:664-671 (2000)). 루푸스의 병리생물학에서의 IFNα의 직접적인 역할은 악성 또는 바이러스성 질환을 갖는 환자에게의 IFNα의 투여가 루푸스-유사 증후군을 유발할 수 있다는 관찰에 의해 입증된다. 더욱이, 루푸스-경향 마우스에서의 IFNAR의 결실은 자가면역, 질환 중증도 및 사망률로부터 높은 보호를 제공하고 (Santiago-Raber, M.L. et al., "Type-I interferon receptor deficiency reduces lupus-like disease in NZB mice", J. Exp. Med., 197:777-788 (2003)), 게놈전반 연관 연구는 IRF5, IKBKE, TYK2, 및 STAT4를 포함하는 제I형 인터페론 경로에서 기능하는 인자를 코딩하는, 루푸스와 연관된 유전자좌를 확인하였다 (Deng, Y. et al., "Genetic susceptibility to systemic lupus erythematosus in the genomic era", Nat. Rev. Rheumatol., 6:683-692 (2010); Sandling, J.K. et al., "A candidate gene study of the type I interferon pathway implicates IKBKE and IL8 as risk loci for SLE", Eur. J. Hum. Genet., 19:479-484 (2011)). 루푸스 뿐만 아니라, 유형 I 인터페론-매개 경로의 이상 활성화가 다른 자가면역 질환 예컨대 쇼그렌 증후군 및 경피증의 병리생물학에서 중요하다는 증거가 존재한다 (Baeve, U. et al., "Activation of the type I interferon system in primary Sjoegren's syndrome: a possible etiopathogenic mechanism", Arthritis Rheum., 52:1185-1195 (2005); Kim, D. et al., "Induction of interferon-alpha by scleroderma sera containing autoantibodies to topoisomerase I: association of higher interferon-alpha activity with lung fibrosis", Arthritis Rheum., 58:2163-2173 (2008)). 따라서, 제I형 인터페론 반응의 작용을 억제하는 작용제는 인간 자가면역 장애에서 치료 이익을 가질 것으로 예상될 수 있다.

[0012] 티로신 키나제 2 (Tyk2)는 비수용체 티로신 키나제의 야누스 키나제 (JAK) 패밀리의 구성원이고, 마우스 (Ishizaki, M. et al., "Involvement of Tyrosine Kinase-2 in Both the IL-12/Th1 and IL-23/Th17 Axes In vivo", J. Immunol., 187:181-189 (2011); Prchal-Murphy, M. et al., "TYK2 kinase activity is required for functional type I interferon responses in vivo", PLoS One, 7:e39141 (2012)) 및 인간 (Minegishi, Y. et al., "Human tyrosine kinase 2 deficiency reveals its requisite roles in multiple cytokine signals involved in innate and acquired immunity", Immunity, 25:745-755 (2006)) 둘 다에서 IL-12, IL-23 및 제I형 인터페론에 대한 수용체의 신호 전달 캐스케이드 하류를 조절하는 데 있어서 중요한 것으로 밝혀졌다. Tyk2는 STAT 단백질의 이량체화 및 STAT-의존성 염증유발 유전자의 전사를 유도하는 필수적인 신호인 전사 인자의 STAT 패밀리의 구성원의 수용체-유도 인산화를 매개한다. Tyk2-결핍 마우스는 결장염, 건선 및 다발성 경화증의 실험 모델에 저항성이고, 이는 자가면역 및 관련 장애에서의 Tyk2-매개 신호전달의 중요성을 입증한다 (Ishizaki, M. et al., "Involvement of Tyrosine Kinase-2 in Both the IL-12/Th1 and IL-23/Th17 Axes In vivo", J. Immunol., 187:181-189 (2011); Oyamada, A. et al., "Tyrosine kinase 2 plays critical roles in the pathogenic CD4 T cell responses for the development of experimental autoimmune encephalomyelitis", J. Immunol., 183:7539-7546 (2009)).

[0013] 인간에서, Tyk2의 불활성 변이체를 발현하는 개체는 다발성 경화증 및 가능하게는 다른 자가면역 장애로부터 보호된다 (Couturier, N. et al., "Tyrosine kinase 2 variant influences T lymphocyte polarization and multiple sclerosis susceptibility", Brain, 134:693-703 (2011)). 게놈전반 연관 연구는 Tyk2의 다른 변이체가 자가면역 장애 예컨대 크론병, 건선, 전신 홍반성 루푸스 및 류마티스 관절염과 연관된 것을 밝혀냈고, 추가로 자가면역에서 Tyk2의 중요성을 입증하였다 (Ellinghaus, D. et al., "Combined Analysis of Genome-wide Association Studies for Crohn Disease and Psoriasis Identifies Seven Shared Susceptibility Loci", Am. J. Hum. Genet., 90:636-647 (2012); Graham, D. et al., "Association of polymorphisms across the tyrosine kinase gene, TYK2 in UK SLE families", Rheumatology (Oxford), 46:927-930 (2007); Eyre, S. et al., "High-density genetic mapping identifies new susceptibility loci for rheumatoid arthritis", Nat. Genet., 44:1336-1340 (2012)).

[0014] 시토카인 및/또는 인터페론의 조정을 수반하는 치료에 의해 이익을 얻을 수 있는 상태의 관점에서, 시토카인 및/또는 인터페론, 예컨대 IL-12, IL-23 및/또는 IFNα를 조정할 수 있는 신규 화합물, 및 이들 화합물을 사용하는 방법은 그를 필요로 하는 매우 다양한 환자에게 실질적인 치료 이익을 제공할 수 있다.

발명의 내용

[0015] 본 발명은 Tyk2-매개 신호 전달을 억제함으로써 IL-12, IL-23 및/또는 IFNα의 조정제로서 유용한 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0016] 본 발명은 또한 제약상 허용되는 담체 및 본 발명의 화합물 중 적어도 1종을 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0017] 본 발명은 또한 Tyk-2-매개 신호 전달을 억제함으로써 IL-12, IL-23 및/또는 IFNα를 조정하는 치료를 필요로 하는 숙주에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 중 적어도 1종을 투여하는 것을 포함하는, Tyk-2-매개 신호 전달을 억제함으로써 IL-12, IL-23 및/또는 IFNα를 조정하는 방법을 제공한다.

[0018] 본 발명은 또한 증식성, 대사, 알레르기성, 자가면역 및 염증성 질환의 치료를 필요로 하는 숙주에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 중 적어도 1종을 투여하는 것을 포함하는, 증식성, 대사, 알레르기성, 자가면역 및 염증성 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

[0019] 바람직한 실시양태는 염증성 및 자가면역 질환 또는 질환들을 치료하는 방법이다. 본 발명의 목적을 위해, 염증성 및 자가면역 질환 또는 장애는 염증성 또는 자가면역 요인을 갖는 임의의 질환을 포함한다.

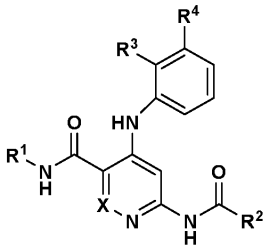
[0020] 본 발명은 또한 암의 치료를 위한 의약의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다.

[0021] 본 발명은 또한 요법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 제공한다.

[0022] 본 발명의 이들 및 다른 특색은 개시내용이 계속됨에 따라 확장된 형태로 제시될 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0023] 본 발명의 제1 측면에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염이 제공된다:



[0024] **I**

[0025] 여기서

[0026] X는 N 또는 CH이고;

[0027] R^1은 H, CD_3, C_{1-3} 알킬 또는 C_{3-6} 시클로알킬이고;

[0028] R^2는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 0-1개의 R^{2a}로 치환된 $-(CH_2)_r$-3-14원 카르보사이클, 0-2개의 R^{2a}로 치환된 $-NR^aC_{1-6}$ 알킬, 0-2개의 R^{2a}로 치환된 $-NR^a$-아릴, 0-2개의 R^{2a}로 치환된 $-NR^a$-헤테로사이클, NR^aCO-C_{1-6} 알킬, 0-2개의 R^{2a}로 치환된 NR^a-C_{3-6} 시클로알킬 또는 0-3개의 R^{2a}로 치환된 5-8원 헤테로사이클이고;

[0029] R^{2a}는 각 경우에 독립적으로, H, CN, 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, C_{3-6} 아릴 또는 5-8원 헤테로사이클이고;

[0030] R^3은 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, $-NHS(O)_pR^a$ 또는 $-S(O)_pR^a$이고;

[0031] R^4는 부재하거나 또는 0-3개의 R^5로 치환된 5-7원 헤테로사이클이고;

[0032] R^5는 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬 C_{1-3} 알콕시, 0-2개의 R^{5a}로 치환된 --$(CH_2)_r$ 5-8원 헤테로사이클 또는 -CO-3-8원 헤테로사이클이고;

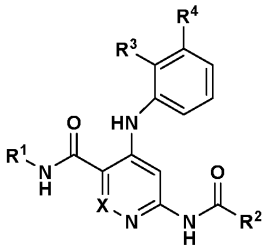
[0033] R^{5a}는 SO_2-C_{1-6} 알킬 또는 $COO-C_{1-6}$ 알킬이고;

[0034] R^a는 C_{1-3} 알킬 또는 C_{3-6} 시클로알킬이고;

[0035] p는 1 또는 2이고;

[0036] r은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

[0037] 본 발명의 제2 측면에서, 하기 화학식의 화합물 또는 그의 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염이 제공된다:



I

[0038]

[0039] 여기서

[0040] X는 N 또는 CH이고;

[0041] R^1은 H 또는 CD_3이고;

[0042] R^2는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 0-1개의 R^{2a}로 치환된 $-(CH_2)_r$-3-14원 카르보사이클, 0-2개의 R^{2a}로 치환된 $-NR^aC_{1-6}$ 알킬, 0-2개의 R^{2a}로 치환된 $-NR^a$-아릴, 0-2개의 R^{2a}로 치환된 $-NR^a$-헤테로사이클, NR^aCO-C_{1-6} 알킬, 0-2개의 R^{2a}로 치환된 NR^a-C_{3-6} 시클로알킬 또는 0-3개의 R^{2a}로 치환된 5-8원 헤테로사이클이고;

[0043] R^{2a}는 각 경우에 독립적으로, H, CN, 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, C_{3-6} 아릴 또는 5-8원 헤테로사이클이고;

[0044] R^3은 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, $-NHS(O)_pR^a$ 또는 $-S(O)_pR^a$이고;

[0045] R^4는 부재하거나 또는 0-3개의 R^5로 치환된 5-7원 헤테로사이클이고;

[0046] R^5는 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬 C_{1-3} 알콕시, 0-2개의 R^{5a}로 치환된 $--(CH_2)_r$ 5-8원 헤테로사이클 또는 -CO-3-8원 헤테로사이클이고;

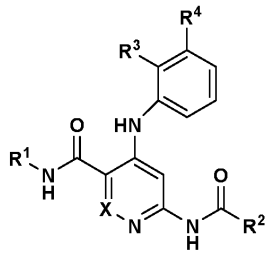
[0047] R^{5a}는 SO_2-C_{1-6} 알킬 또는 $COO-C_{1-6}$ 알킬이고;

[0048] R^a는 C_{1-3} 알킬 또는 C_{3-6} 시클로알킬이고;

[0049] p는 1 또는 2이고;

[0050] r은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

[0051] 본 발명의 제3 측면에서, 하기 화학식의 화합물 또는 그의 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염이 제공된다:



I

[0052]

[0053] 여기서

[0054] X는 N 또는 CH이고;

[0055] R^1은 H 또는 CD_3이고;

[0056] R^2는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 0-1개의 R^{2a}로 치환된 $-(CH_2)_r$-3-14원 카르보사이클, 0-2개의 R^{2a}로 치환된 $-NR^aC_{1-6}$ 알킬, 0-2개의 R^{2a}로 치환된 $-NR^a$-아릴, 0-2개의 R^{2a}로 치환된 $-NR^a$-헤테로사이클, NR^aCO-C_{1-6} 알킬, 0-2개의 R^{2a}로 치환된 NR^a-C_{3-6} 시클로알킬 또는 0-3개의 R^{2a}로 치환된 5-8원 헤테로사이클이고;

[0057] R^{2a}는 각 경우에 독립적으로, H, CN, 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, C_{3-6} 아릴 또는 5-8원 헤테로사이클이고;

[0058] R^3은 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, $-NHS(O)_pR^a$ 또는 $-S(O)_pR^a$이고;

[0059] R^4는 부재하거나 또는 0-3개의 R^5로 치환된 5-7원 헤테로사이클이고;

[0060] R^5는 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬 C_{1-3} 알콕시, 0-2개의 R^{5a}로 치환된 --$(CH_2)_r$ 5-8원 헤테로사이클 또는 -CO-3-8원 헤테로사이클이고;

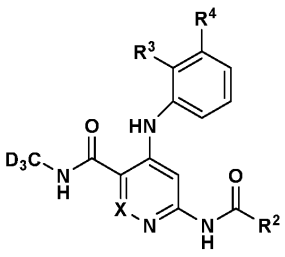
[0061] R^{5a}는 SO_2-C_{1-6} 알킬 또는 $COO-C_{1-6}$ 알킬이고;

[0062] R^a는 C_{1-3} 알킬 또는 C_{3-6} 시클로알킬이고;

[0063] p는 2이고;

[0064] r은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

[0065] 본 발명의 제4 측면에서, 하기 화학식의 화합물 또는 그의 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염이 제공된다:



[0066]

[0067] 여기서

[0068] X는 N 또는 CH이고;

[0069] R^2는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 0-1개의 R^{2a}로 치환된 $-(CH_2)_r$-3-14원 카르보사이클, 0-2개의 R^{2a}로 치환된 $-NR^aC_{1-6}$ 알킬, 0-2개의 R^{2a}로 치환된 $-NR^a$-아릴, 0-2개의 R^{2a}로 치환된 $-NR^a$-헤테로사이클, NR^aCO-C_{1-6} 알킬, 0-2개의 R^{2a}로 치환된 NR^a-C_{3-6} 시클로알킬 또는 0-3개의 R^{2a}로 치환된 5-8원 헤테로사이클이고;

[0070] R^{2a}는 각 경우에 독립적으로, H, CN, 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, C_{3-6} 아릴 또는 5-8원 헤테로사이클이고;

[0071] R^3은 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, $-NHS(O)_pR^a$ 또는 $-S(O)_pR^a$이고;

[0072] R^4는 부재하거나 또는 0-3개의 R^5로 치환된 5-7원 헤테로사이클이고;

[0073] R^5는 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬 C_{1-3} 알콕시, 0-2개의 R^{5a}로 치환된 $--(CH_2)_r$ 5-8원 헤테로사이클 또는 -CO-3-8원 헤테로사이클이고;

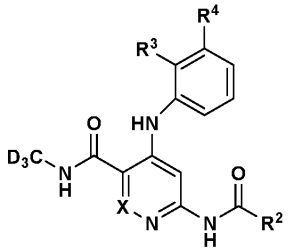
[0074] R^{5a}는 SO_2-C_{1-6} 알킬 또는 $COO-C_{1-6}$ 알킬이고;

[0075] R^a는 C_{1-3} 알킬 또는 C_{3-6} 시클로알킬이고;

[0076] p는 2이고;

[0077] r은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

[0078] 본 발명의 제5 측면에서, 하기 화학식의 화합물 또는 그의 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염이 제공된다:

[0079] 

[0080] 여기서

[0081] R^2는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 0-1개의 R^{2a}로 치환된 $-(CH_2)_r$-3-14원 카르보사이클, 0-2개의 R^{2a}로 치환된 $-NR^aC_{1-6}$ 알킬, 0-2개의 R^{2a}로 치환된 $-NR^a$-아릴, 0-2개의 R^{2a}로 치환된 $-NR^a$-헤테로사이클, NR^aCO-C_{1-6} 알킬, 0-2개의 R^{2a}로 치환된 NR^a-C_{3-6} 시클로알킬 또는 0-3개의 R^{2a}로 치환된 5-8원 헤테로사이클이고;

[0082] R^{2a}는 각 경우에 독립적으로, H, CN, 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, C_{3-6} 아릴 또는 5-8원 헤테로사이클이고;

[0083] R^3은 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, $-NHS(O)_pR^a$ 또는 $-S(O)_pR^a$이고;

[0084] R^4는 부재하거나 또는 0-3개의 R^5로 치환된 5-7원 헤테로사이클이고;

[0085] R^5는 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬 C_{1-3} 알콕시, 0-2개의 R^{5a}로 치환된 $--(CH_2)_r$ 5-8원 헤테로사이클 또는 -CO-3-8원 헤테로사이클이고;

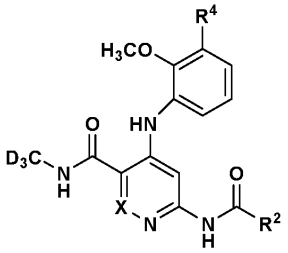
[0086] R^{5a}는 SO_2-C_{1-6} 알킬 또는 $COO-C_{1-6}$ 알킬이고;

[0087] R^a는 C_{1-3} 알킬 또는 C_{3-6} 시클로알킬이고;

[0088] p는 2이고;

[0089] r은 0, 1 또는 2이다.

[0090] 본 발명의 제6 측면에서, 하기 화학식의 화합물 또는 그의 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염이 제공된다:



[0091]

[0092] 여기서

[0093] R^2는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 0-1개의 R^{2a}로 치환된 $-(CH_2)_r$-3-14원 카르보사이클, 0-2개의 R^{2a}로 치환된 $-NR^aC_{1-6}$ 알킬, 0-2개의 R^{2a}로 치환된 $-NR^a$-아릴, 0-2개의 R^{2a}로 치환된 $-NR^a$-헤테로사이클, NR^aCO-C_{1-6} 알킬, 0-2개의 R^{2a}로 치환된 NR^a-C_{3-6} 시클로알킬 또는 0-3개의 R^{2a}로 치환된 5-8원 헤테로사이클이고;

[0094] R^{2a}는 각 경우에 독립적으로, H, CN, 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, C_{3-6} 아릴 또는 5-8원 헤테로사이클이고;

[0095] R^4는 부재하거나 또는 0-3개의 R^5로 치환된 5-7원 헤테로사이클이고;

[0096] R^5는 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬 C_{1-3} 알콕시, 0-2개의 R^{5a}로 치환된 --$(CH_2)_r$ 5-8원 헤테로사이클 또는 -CO-3-8원 헤테로사이클이고;

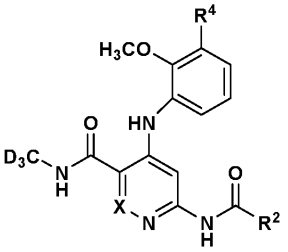
[0097] R^{5a}는 SO_2-C_{1-6} 알킬 또는 $COO-C_{1-6}$ 알킬이고;

[0098] R^a는 C_{1-3} 알킬 또는 C_{3-6} 시클로알킬이고;

[0099] p는 2이고;

[0100] r은 0, 1 또는 2이다.

[0101] 본 발명의 제7 측면에서, 하기 화학식의 화합물 또는 그의 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염이 제공된다:



[0102]

[0103] 여기서

[0104] R^2는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 0-1개의 R^{2a}로 치환된 $-(CH_2)_r$-3-14원 카르보사이클, 0-2개의 R^{2a}로 치환된 $-NR^aC_{1-6}$ 알킬, 0-2개의 R^{2a}로 치환된 $-NR^a$-아릴, 0-2개의 R^{2a}로 치환된 $-NR^a$-헤테로사이클, NR^aCO-C_{1-6} 알킬, 0-2개의 R^{2a}로

치환된 NR^a-C_{3-6} 시클로알킬 또는 0-3개의 R^{2a}로 치환된 5-8원 헤테로사이클이고;

[0105] R^{2a}는 각 경우에 독립적으로, H, CN, 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, C_{3-6} 아릴 또는 5-8원 헤테로사이클이고;

[0106] R^4는 부재하거나 또는 트리아졸, 티아졸, 테트라졸 또는 옥사디아졸 기이고, 이들 각각은 0-3개의 R^5로 치환되고;

[0107] R^5는 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬 C_{1-3} 알콕시, 0-2개의 R^{5a}로 치환된 --$(CH_2)_r$ 5-8원 헤테로사이클 또는 -CO-3-8원 헤테로사이클이고;

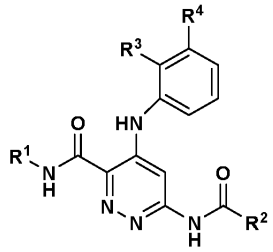
[0108] R^{5a}는 SO_2-C_{1-6} 알킬 또는 COO-C_{1-6} 알킬이고;

[0109] R^a는 C_{1-3} 알킬 또는 C_{3-6} 시클로알킬이고;

[0110] p는 2이고;

[0111] r은 0, 1 또는 2이다.

[0112] 본 발명의 제8 측면에서, 하기 화학식의 화합물 또는 그의 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염이 제공된다:



[0113]

[0114] 여기서

[0115] R^1은 H, CD_3, C_{1-3} 알킬 또는 C_{3-6} 시클로알킬이고;

[0116] R^2는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 0-1개의 R^{2a}로 치환된 -$(CH_2)_r$-3-14원 카르보사이클, 0-2개의 R^{2a}로 치환된 -NR^aC_{1-6} 알킬, 0-2개의 R^{2a}로 치환된 -NR^a-아릴, 0-2개의 R^{2a}로 치환된 -NR^a-헤테로사이클, NR^aCO-C_{1-6} 알킬, 0-2개의 R^{2a}로 치환된 NR^a-C_{3-6} 시클로알킬 또는 0-3개의 R^{2a}로 치환된 5-8원 헤테로사이클이고;

[0117] R^{2a}는 각 경우에 독립적으로, H, CN, 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, C_{3-6} 아릴 또는 5-8원 헤테로사이클이고;

[0118] R^3은 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, -$NHS(O)_pR^a$ 또는 -$S(O)_pR^a$이고;

[0119] R^4는 부재하거나 또는 0-3개의 R^5로 치환된 5-7원 헤테로사이클이고;

[0120] R^5는 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬 C_{1-3} 알콕시, 0-2개의 R^{5a}로 치환된 --$(CH_2)_r$ 5-8원 헤테로사이클 또는 -CO-3-8원 헤테로사이클이고;

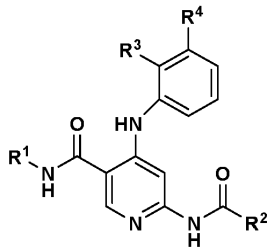
[0121] R^{5a}는 SO_2-C_{1-6} 알킬 또는 COO-C_{1-6} 알킬이고;

[0122] R^a는 C_{1-3} 알킬 또는 C_{3-6} 시클로알킬이고;

[0123] p는 1 또는 2이고;

[0124] r은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

[0125] 본 발명의 제9 측면에서, 하기 화학식의 화합물 또는 그의 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염이 제공된다:



[0126]

[0127] 여기서

[0128] R^1은 H, CD_3, C_{1-3} 알킬 또는 C_{3-6} 시클로알킬이고;

[0129] R^2는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 0-1개의 R^{2a}로 치환된 $-(CH_2)_r$-3-14원 카르보사이클, 0-2개의 R^{2a}로 치환된 $-NR^aC_{1-6}$ 알킬, 0-2개의 R^{2a}로 치환된 $-NR^a$-아릴, 0-2개의 R^{2a}로 치환된 $-NR^a$-헤테로사이클, NR^aCO-C_{1-6} 알킬, 0-2개의 R^{2a}로 치환된 NR^a-C_{3-6} 시클로알킬 또는 0-3개의 R^{2a}로 치환된 5-8원 헤테로사이클이고;

[0130] R^{2a}는 각 경우에 독립적으로, H, CN, 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, C_{3-6} 아릴 또는 5-8원 헤테로사이클이고;

[0131] R^3은 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, $-NHS(O)_pR^a$ 또는 $-S(O)_pR^a$이고;

[0132] R^4는 부재하거나 또는 0-3개의 R^5로 치환된 5-7원 헤테로사이클이고;

[0133] R^5는 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알킬 C_{1-3} 알콕시, 0-2개의 R^{5a}로 치환된 $--(CH_2)_r$ 5-8원 헤테로사이클 또는 -CO-3-8원 헤테로사이클이고;

[0134] R^{5a}는 SO_2-C_{1-6} 알킬 또는 $COO-C_{1-6}$ 알킬이고;

[0135] R^a는 C_{1-3} 알킬 또는 C_{3-6} 시클로알킬이고;

[0136] p는 1 또는 2이고;

[0137] r은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

[0138] 또 다른 측면에서, 제1 측면의 범주 내에 예시된 실시예로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체가 제공된다.

[0139] 또 다른 측면에서, 상기 측면 중 임의의 것의 범주 내에서 화합물의 임의의 하위세트 목록으로부터 선택된 화합물이 제공된다.

[0140] 또 다른 실시양태에서, 화학식 I의 1종 이상의 화합물 및 제약상 허용되는 담체 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물이 제공된다.

[0141] 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 담체 또는 희석제를 포함하는, Tyk-2에 작용하여 신호 전달 억제를 유발함으로써 IL-12, IL-23 및/또는 IFNα의 조정과 연관된 질환을 치료하는 데 유용한 제약 조성물에 관한 것이다.

[0142] 본 발명은 추가로 IL-12, IL-23, 및/또는 IFNα의 조정과 연관된 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 화학식 I에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함하는, IL-12, IL-23, 및/또는 IFNα의 조정과 연관된 질환

을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0143] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 방법 및 중간체를 제공한다.

[0144] 본 발명은 또한 증식성, 대사, 알레르기성, 자가면역 및 염증성 질환의 치료를 필요로 하는 숙주에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 중 적어도 1종을 투여하는 것을 포함하는, 증식성, 대사, 알레르기성, 자가면역 및 염증성 질환을 치료하는 방법 (또는 이들 질환의 치료를 위한 의약의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도)을 제공한다.

[0145] 본 발명은 또한 염증성 또는 자가면역 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 염증성 또는 자가면역 질환을 치료하는 방법 (또는 이들 질환의 치료를 위한 의약의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도)을 제공한다.

[0146] 본 발명은 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 질환은 류마티스 관절염, 다발성 경화증, 전신 홍반성 루푸스 (SLE), 루푸스 신염, 피부 루푸스, 염증성 장 질환, 건선, 크론병, 건선성 관절염, 쇼그렌 증후군, 전신 경피증, 궤양성 결장염, 그레이브스병, 원판상 홍반성 루푸스, 성인 발병 스틸병, 전신 발병 소아 특발성 관절염, 통풍, 통풍성 관절염, 제1형 당뇨병, 인슐린 의존성 당뇨병, 패혈증, 패혈성 쇼크, 시겔라증, 췌장염 (급성 또는 만성), 사구체신염, 자가면역 위염, 당뇨병, 자가면역 용혈성 빈혈, 자가면역 호중구감소증, 혈소판감소증, 아토피성 피부염, 중증 근무력증, 췌장염 (급성 또는 만성), 강직성 척추염, 심상성 천포창, 굿패스처병, 항인지질 증후군, 특발성 혈소판감소증, ANCA-연관 혈관염, 천포창, 가와사키병, 만성 염증성 탈수초성 다발신경병증 (CIDP), 피부근염, 다발근염, 포도막염, 길랑-바레 증후군, 자가면역 폐 염증, 자가면역 갑상선염, 자가면역 염증성 안질환 및 만성 탈수초성 다발신경병증인, 질환을 치료하는 방법 (또는 이들 질환의 치료를 위한 의약의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도)을 또한 제공한다.

[0147] 본 발명은 또한 질환이 전신 홍반성 루푸스 (SLE), 루푸스 신염, 피부 루푸스, 크론병, 궤양성 결장염, 제1형 당뇨병, 건선, 류마티스 관절염, 전신 발병 소아 특발성 관절염, 강직성 척추염, 및 다발성 경화증으로부터 선택된 것인 염증성 또는 자가면역 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 염증성 또는 자가면역 질환을 치료하는 방법 (또는 상기 질환의 치료를 위한 의약의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도)을 제공한다.

[0148] 본 발명은 또한 류마티스 관절염의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 류마티스 관절염을 치료하는 방법 또는 류마티스 관절염의 치료를 위한 의약의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다.

[0149] 또한, 본 발명은 상태의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 상태는 급성 골수 백혈병, 만성 골수 백혈병, 전이성 흑색종, 카포시 육종, 다발성 골수종, 고형 종양, 안구 신생혈관화 및 영아 혈관종, B 세포 림프종, 전신 홍반성 루푸스 (SLE), 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 다발성 혈관염, 특발성 혈소판감소성 자반증 (ITP), 중증 근무력증, 알레르기성 비염, 다발성 경화증 (MS), 이식 거부, 제I형 당뇨병, 막성 신염, 염증성 장 질환, 자가면역 용혈성 빈혈, 자가면역 갑상선염, 한랭 및 온난 응집소 질환, 에반스 증후군, 용혈성 요독성 증후군/혈전성 혈소판감소성 자반증 (HUS/TTP), 사르코이드증, 쇼그렌 증후군, 말초 신경병증, 심상성 천포창 및 천식으로부터 선택된 것인, 상태를 치료하는 방법 (또는 이들 상태의 치료를 위한 의약의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도)을 또한 제공한다.

[0150] 본 발명은 또한 IL-12, IL-23, 및/또는 IFNα 매개 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, IL-12, IL-23, 및/또는 IFNα 매개 질환을 치료하는 방법 (또는 이들 질환의 치료를 위한 의약의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도)을 제공한다.

[0151] 본 발명은 또한 IL-12, IL-23 및/또는 IFNα 매개 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 IL-12, IL-23 및/또는 IFNα 매개 질환은 IL-12, IL-23 및/또는 IFNα에 의해 조정되는 질환인 IL-12, IL-23 및/또는 IFNα 매개 질환을 치료하는 방법 (또는 이들 질환의 치료를 위한 의약의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도)을 제공한다.

[0152] 본 발명은 또한 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물을 다른 치료제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

[0153] 본 발명은 또한 요법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 제공한다.

[0154] 또 다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 예시된 화합물 또는 예시된 화합물의 조합물 또는 본원의 다른 실시양태로부터 선택된다.

[0155] 또 다른 실시양태에서 하기 기재된 검정 중 적어도 1종에서 IC_{50} < 1000 nM을 갖는 화합물이 존재한다.

[0156] 본 발명은 그의 취지 또는 본질적인 속성으로부터 벗어나지 않으면서 다른 구체적 형태로 구현될 수 있다. 본 발명은 본원에 나타낸 본 발명의 바람직한 측면 및/또는 실시양태의 모든 조합을 포괄한다. 본 발명의 임의의 및 모든 실시양태는 임의의 다른 실시양태 또는 실시양태들과 함께 추가의 보다 바람직한 실시양태를 기재할 수 있는 것으로 이해된다. 바람직한 실시양태의 각각의 개별 요소는 그 자체로 독립적인 바람직한 실시양태인 것으로 또한 이해되어야 한다. 게다가, 한 실시양태의 임의의 요소는 임의의 실시양태로부터의 임의의 및 모든 다른 요소와 조합되어 추가의 실시양태를 기재하는 것으로 의도된다.

[0157] 발명의 상세한 설명

[0158] 하기는 본 명세서 및 첨부된 청구범위에서 사용되는 용어의 정의이다. 본원의 기 또는 용어에 대해 제공되는 초기 정의는, 달리 나타내지 않는 한, 개별적으로 또는 또 다른 기의 일부로서 명세서 및 청구범위 전반에 걸친 기 또는 용어에 적용된다.

[0159] 본 발명의 화합물은 1개 이상의 비대칭 중심을 가질 수 있다. 달리 나타내지 않는 한, 본 발명의 화합물의 모든 키랄 (거울상이성질체 및 부분입체이성질체) 및 라세미 형태는 본 발명에 포함된다. 올레핀, C=N 이중 결합 등의 많은 기하 이성질체가 또한 화합물 중에 존재할 수 있고, 모든 이러한 안정한 이성질체가 본 발명에서 고려된다. 본 발명의 화합물의 시스 및 트랜스 기하 이성질체가 기재되고, 이성질체의 혼합물로서 또는 분리된 이성질체 형태로서 단리될 수 있다. 본 발명의 화합물은 광학 활성 또는 라세미 형태로 단리될 수 있다. 예컨대 라세미 형태의 분해에 의해 또는 광학 활성 출발 물질로부터의 합성에 의해 광학 활성 형태를 제조하는 방법이 널리 공지되어 있다. 구체적 입체화학 또는 이성질체 형태가 구체적으로 나타내어지지 않는 한, 구조의 모든 키랄, (거울상이성질체 및 부분입체이성질체) 및 라세미 형태 및 모든 기하 이성질체 형태가 의도된다.

[0160] 임의의 가변기 (예를 들어, R^3)가 화합물에 대한 임의의 구성성분 또는 화학식에서 1회 초과로 발생하는 경우에, 각 경우에서의 그의 정의는 모든 다른 경우에서의 그의 정의와 독립적이다. 따라서, 예를 들어, 기가 0-2개의 R^3으로 치환된 것으로 제시되는 경우에, 상기 기는 최대 2개의 R^3 기로 임의로 치환될 수 있고 각 경우에서의 R^3은 R^3의 정의로부터 독립적으로 선택된다. 또한, 치환기 및/또는 가변기의 조합은 이러한 조합이 안정한 화합물을 생성하는 경우에만 허용가능하다.

[0161] 치환기에 대한 결합이 고리 내의 2개의 원자를 연결하는 결합을 가로지르는 것으로 제시된 경우에, 이러한 치환기는 고리 상의 임의의 원자에 결합될 수 있다. 치환기가 이러한 치환기가 어떤 원자를 통해 주어진 화학식의 화합물의 나머지에 결합되는지를 나타내지 않고 열거되는 경우에, 이러한 치환기는 이러한 치환기 내의 임의의 원자를 통해 결합될 수 있다. 치환기 및/또는 가변기의 조합은, 이러한 조합이 안정한 화합물을 생성하는 경우에만 허용가능하다.

[0162] 본 발명의 화합물 상에 질소 원자 (예를 들어, 아민)가 존재하는 경우에, 이들은 산화제 (예를 들어, MCPBA 및/또는 과산화수소)를 사용한 처리에 의해 N-옥시드로 전환되어 본 발명의 다른 화합물을 제공할 수 있다. 따라서, 모든 제시되고 청구된 질소 원자는 제시된 질소 및 그의 N-옥시드 (N→O) 유도체 둘 다를 포함하는 것으로 간주된다.

[0163] 관련 기술분야에 사용되는 규정에 따라,  는 본원의 구조 화학식에서 코어 또는 백본 구조에 대한 모이어티 또는 치환기의 부착 지점인 결합을 도시하는 데 사용된다.

[0164] 2개의 글자 또는 기호 사이에 존재하는 것이 아닌 대시 "-"는 치환기에 대한 부착 지점을 나타내는데 사용된다. 예를 들어, $-CONH_2$는 탄소 원자를 통해 부착된다.

[0165] 화학식 I의 화합물의 특정한 모이어티와 관련하여 용어 "임의로 치환된" (예를 들어, 임의로 치환된 헤테로아릴기)은 0, 1, 2개 이상의 치환기를 갖는 모이어티를 지칭한다. 예를 들어, "임의로 치환된 알킬"은 하기 정의된 바와 같은 "알킬" 및 "치환된 알킬" 둘 다를 포괄한다. 1개 이상의 치환기를 함유하는 임의의 기와 관련하여, 이러한 기는 입체적으로 비실시적이고, 합성적으로 비-실현가능하고/거나 본래 불안정한 임의의 치환 또는 치환

패턴을 도입하도록 의도되지 않는 것으로 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이해될 것이다.

[0166] 본원에 사용된 용어 "적어도 1종의 화학 물질"은 용어 "화합물"과 상호교환가능하다.

[0167] 본원에 사용된 용어 "알킬" 또는 "알킬렌"은 명시된 수의 탄소 원자를 갖는 분지쇄 및 직쇄 포화 지방족 탄화수소 기 둘 다를 포함하도록 의도된다. 예를 들어, "C_{1-10} 알킬" (또는 알킬렌)은 C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, 및 C_{10} 알킬 기를 포함하는 것으로 의도된다. 추가적으로, 예를 들어, "C_1-C_6 알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬을 나타낸다. 알킬 기는 비치환되거나 또는 그의 수소 중 1개 이상이 또 다른 화학적 기에 의해 대체되도록 치환될 수 있다. 예시적인 알킬 기는 메틸 (Me), 에틸 (Et), 프로필 (예를 들어, n-프로필 및 이소프로필), 부틸 (예를 들어, n-부틸, 이소부틸, t-부틸), 펜틸 (예를 들어, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸) 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0168] "알케닐" 또는 "알케닐렌"은 직쇄형 또는 분지형 배위이고 쇄를 따라 임의의 안정한 지점에서 발생할 수 있는 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 탄화수소 쇄를 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, "C_{2-6} 알케닐" (또는 알케닐렌)은 C_2, C_3, C_4, C_5, 및 C_6 알케닐 기를 포함하는 것으로 의도된다. 알케닐의 예는 에테닐, 1-프로페닐, 2-프로페닐, 2-부테닐, 3-부테닐, 2-펜테닐, 3-펜테닐, 4-펜테닐, 2-헥세닐, 3-헥세닐, 4-헥세닐, 5-헥세닐, 2-메틸-2-프로페닐, 4-메틸-3-펜테닐 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0169] "알키닐" 또는 "알키닐렌"은 직쇄형 또는 분지형 배위이고 쇄를 따라 임의의 안정한 지점에서 발생할 수 있는 1개 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 탄화수소 쇄를 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, "C_{2-6} 알키닐" (또는 알키닐렌)은 C_2, C_3, C_4, C_5, 및 C_6 알키닐 기; 예컨대 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐, 헥시닐 등을 포함하는 것으로 의도된다.

[0170] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 명칭 "CO_2"가 본원에 사용되는 경우에, 이는 기 를 지칭하는 것으로 의도된다는 것을 이해할 것이다.

[0171] 용어 "알킬"이 예컨대 "아릴알킬"에서와 같이 또 다른 기와 함께 사용되는 경우에, 이러한 연결어는 치환된 알킬이 함유할 치환기 중 적어도 1개를 보다 구체적으로 정의한 것이다. 예를 들어, "아릴알킬"은, 치환기 중 적어도 1개가 아릴, 예컨대 벤질인 상기에 정의된 바와 같은 치환된 알킬 기를 지칭한다. 따라서, 용어 아릴(C_{0-4})알킬은 적어도 1개의 아릴 치환기를 갖는 치환된 저급 알킬을 포함하고 또한 또 다른 기에 직접 결합된 아릴, 즉, 아릴(C_0)알킬을 포함한다. 용어 "헤테로아릴알킬"은 치환기 중 적어도 1개가 헤테로아릴인 상기에 정의된 바와 같은 치환된 알킬 기를 지칭한다.

[0172] 치환된 알케닐, 알키닐, 알킬렌, 알케닐렌, 또는 알키닐렌 기가 언급된 경우에, 이들 기는 치환된 알킬 기에 대해 상기 정의된 바와 같이 1 내지 3개의 치환기로 치환된다.

[0173] 용어 "알콕시"는 본원에 정의된 바와 같은 알킬 또는 치환된 알킬에 의해 치환된 산소 원자를 지칭한다. 예를 들어, 용어 "알콕시"는 기 -O-C_{1-6}알킬 예컨대 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, sec-부톡시, tert-부톡시, 펜톡시, 2-펜틸옥시, 이소펜톡시, 네오펜톡시, 헥속시, 2-헥속시, 3-헥속시, 3-메틸펜톡시 등을 포함한다. "저급 알콕시"는 1 내지 4개의 탄소를 갖는 알콕시 기를 지칭한다.

[0174] 예를 들어, 알콕시, 티오알킬, 및 아미노알킬을 포함하는 모든 기에 대한 선택은 안정한 화합물을 제공하도록 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이루어질 것으로 이해되어야 한다.

[0175] 본원에 사용된 용어 "치환된"은 지정된 원자 또는 기 상의 임의의 1개 이상의 수소가 지시된 기로부터 선택된 것으로 대체된 것을 의미하며, 단 지정된 원자의 정상적인 원자가는 초과되지 않는다. 치환기가 옥소, 또는 케토 (즉, =O)인 경우에, 원자 상의 2개의 수소가 대체된다. 케토 치환기는 방향족 모이어티 상에 존재하지 않는다. 달리 명시되지 않는 한, 치환기는 코어 구조 쪽을 향해 명명된다. 예를 들어, (시클로알킬)알킬이 가능한 치환기로서 열거되는 경우에, 코어 구조에 대한 이러한 치환기의 부착 지점은 알킬 부분에 존재하는 것으로 이해되어야 한다. 본원에 사용된 고리 이중 결합은 2개의 인접한 고리 원자 사이에 형성된 이중 결합 (예를 들어, C=C, C=N, 또는 N=N)이다.

[0176] 치환기 및/또는 가변기의 조합은 단지 이러한 조합이 안정한 화합물 또는 유용한 합성 중간체를 생성하는 경우

에만 허용가능하다. 안정한 화합물 또는 안정한 구조는 반응 혼합물로부터의 유용한 정도의 순도로의 단리, 및 효과적인 치료제로의 후속 제제화를 견디기에 충분히 강건한 화합물을 의미하는 것으로 의도된다. 본원에 열거된 화합물은 N-할로, $S(O)_2H$, 또는 S(O)H 기를 함유하지 않는 것이 바람직하다.

[0177] 용어 "시클로알킬"은 모노-, 비- 또는 폴리-시클릭 고리계를 포함한 고리화 알킬 기를 지칭한다. C_{3-7} 시클로알킬은 C_3, C_4, C_5, C_6, 및 C_7 시클로알킬 기를 포함하는 것으로 의도된다. 시클로알킬 기의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 노르보르닐 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 본원에 사용된 "카르보사이클" 또는 "카르보시클릭 잔기"는 임의의 안정한 3, 4, 5, 6, 또는 7-원 모노시클릭 또는 비시클릭 또는 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 또는 13-원 비시클릭 또는 트리시클릭 고리를 의미하는 것으로 의도되고, 이들 중 임의의 것은 포화, 부분 불포화, 불포화 또는 방향족일 수 있다. 이러한 카르보사이클의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로부테닐, 시클로펜틸, 시클로펜테닐, 시클로헥실, 시클로헵테닐, 시클로헵틸, 시클로헵테닐, 아다만틸, 시클로옥틸, 시클로옥테닐, 시클로옥타디에닐, [3.3.0]비시클로옥탄, [4.3.0]비시클로노난, [4.4.0]비시클로데칸, [2.2.2]비시클로옥탄, 플루오레닐, 페닐, 나프틸, 인다닐, 아다만틸, 안트라세닐, 및 테트라히드로나프틸 (테트랄린)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 상기 제시된 바와 같이, 가교된 고리가 또한 카르보사이클의 정의에 포함된다 (예를 들어, [2.2.2]비시클로옥탄). 바람직한 카르보사이클은, 달리 명시되지 않는 한, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 및 페닐이다. 용어 "카르보사이클"이 사용된 경우에, 이는 "아릴"을 포함하도록 의도된다. 가교된 고리는 1개 이상의 탄소 원자가 2개의 비-인접 탄소 원자를 연결하는 경우에 발생한다. 바람직한 가교는 1 또는 2개의 탄소 원자이다. 가교는 항상 모노시클릭 고리를 비시클릭 고리로 전환시킨다는 것이 주목된다. 고리가 가교된 경우에, 고리에 대해 열거된 치환기가 또한 가교상에 존재할 수 있다.

[0178] 용어 "아릴"은 고리 부분에 6 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 모노시클릭 또는 비시클릭 방향족 탄화수소 기, 예컨대 페닐, 및 나프틸 기를 지칭하고, 이들은 각각 치환될 수 있다.

[0179] 따라서, 화학식 I의 화합물에서, 용어 "시클로알킬"은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 비시클로옥틸 등을 포함한다.

[0180] 용어 "할로" 또는 "할로겐"은 클로로, 브로모, 플루오로 및 아이오도를 지칭한다.

[0181] 용어 "할로알킬"은 1개 이상의 할로 치환기를 갖는 치환된 알킬을 의미한다. 예를 들어, "할로알킬"은 모노플루오로메틸, 비플루오로메틸, 및 트리플루오로메틸을 포함한다.

[0182] 용어 "할로알콕시"는 1개 이상의 할로 치환기를 갖는 알콕시 기를 의미한다. 예를 들어, "할로알콕시"는 OCF_3을 포함한다.

[0183] 용어 "헤테로사이클", "헤테로시클로알킬", "헤테로시클로", "헤테로시클릭", 또는 "헤테로시클릴"은 상호교환가능하게 사용될 수 있고 치환 및 비치환된 3- 내지 7-원 모노시클릭 기, 7- 내지 11-원 비시클릭 기, 및 10- 내지 15-원 트리시클릭 기를 지칭하고, 고리 중 적어도 1개는 적어도 1개의 헤테로원자 (O, S 또는 N)를 갖고, 상기 헤테로원자 함유 고리는 바람직하게는 O, S, 및 N으로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 헤테로원자를 갖는다. 헤테로원자를 함유하는 이러한 기의 각각의 고리는 1 또는 2개의 산소 또는 황 원자 및/또는 1 내지 4개의 질소 원자를 함유할 수 있으며, 단 각각의 고리 내의 헤테로원자의 총수는 4개 이하이고, 단 추가로 고리는 적어도 1개의 탄소 원자를 함유한다. 질소 및 황 원자는 임의로 산화될 수 있고, 질소 원자는 임의로 4급화될 수 있다. 비시클릭 및 트리시클릭 기를 완성하는 융합된 고리는 단지 탄소 원자만을 함유할 수 있고 포화, 부분 포화, 또는 완전 불포화일 수 있다. 헤테로시클로 기는 임의의 이용가능한 질소 또는 탄소 원자에서 부착될 수 있다. 본원에 사용된 용어 " 헤테로사이클", "헤테로시클로알킬", "헤테로시클로", "헤테로시클릭", 및 "헤테로시클릴"은 하기 정의된 바와 같은 "헤테로아릴" 기를 포함한다.

[0184] 하기 기재된 헤테로아릴 기에 더하여, 예시적인 모노시클릭 헤테로시클릴 기는 아제티디닐, 피롤리디닐, 옥세타닐, 이미다졸리닐, 옥사졸리디닐, 이속사졸리닐, 티아졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 테트라히드로푸라닐, 피페리딜, 피페라지닐, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페리딜, 2-옥소피롤로디닐, 2-옥소아제피닐, 아제피닐, 1-피리도닐, 4-피페리도닐, 테트라히드로피라닐, 모르폴리닐, 티아모르폴리닐, 티아모르폴리닐 술폭시드, 티아모르폴리닐 술폰, 1,3-디옥솔란 및 테트라히드로-1,1-디옥소티에닐 등을 포함한다. 예시적인 비시클릭 헤테로시클로 기는 퀴누클리디닐을 포함한다.

[0185] 용어 "헤테로아릴"은, 고리들 중 적어도 1개 내에 적어도 1개의 헤테로원자 (O, S 또는 N)를 가지며 상기 헤테

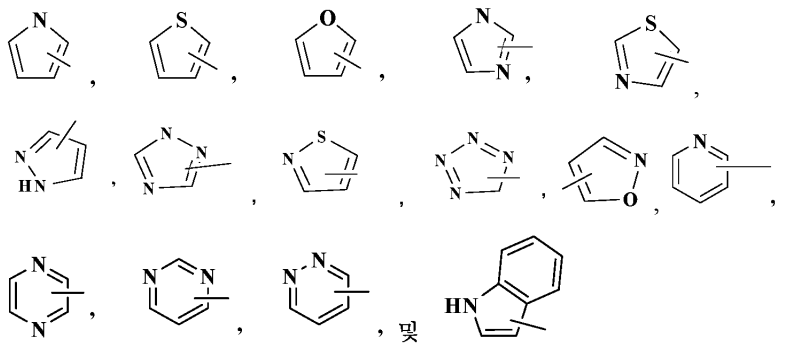
로원자-함유 고리가 바람직하게는 O, S, 및 N으로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 헤테로원자를 갖는 것인 치환 및 비치환된 방향족 5- 또는 6-원 모노시클릭 기, 9- 또는 10-원 비시클릭 기, 및 11- 내지 14-원 트리시클릭 기를 지칭한다. 헤테로원자를 함유하는 헤테로아릴 기의 각각의 고리는 1 또는 2개의 산소 또는 황 원자 및/또는 1 내지 4개의 질소 원자를 함유할 수 있으며, 단 각각의 고리 내의 헤테로원자의 총수는 4개 이하이고, 각각의 고리는 적어도 1개의 탄소 원자를 갖는다. 비시클릭 및 트리시클릭 기를 완성하는 융합된 고리는 단지 탄소 원자만을 함유할 수 있고 포화, 부분 포화, 또는 불포화일 수 있다. 질소 및 황 원자는 임의로 산화될 수 있고, 질소 원자는 임의로 4급화될 수 있다. 비시클릭 또는 트리시클릭인 헤테로아릴 기는 적어도 1개의 완전 방향족 고리를 포함해야 하지만, 다른 융합된 고리 또는 고리들은 방향족 또는 비-방향족일 수 있다. 헤테로아릴 기는 임의의 고리의 임의의 이용가능한 질소 또는 탄소 원자에서 부착될 수 있다. 원자가가 허용하는 바에 따라, 상기 추가의 고리가 시클로알킬 또는 헤테로시클로인 경우에 이는 추가적으로 =O (옥소)로 임의로 치환된다.

[0186] 예시적인 모노시클릭 헤테로아릴 기는 피롤릴, 피라졸릴, 피라졸리닐, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 이소티아졸릴, 푸라닐, 티에닐, 옥사디아졸릴, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 트리아지닐 등을 포함한다.

[0187] 예시적인 비시클릭 헤테로아릴 기는 인돌릴, 벤조티아졸릴, 벤조디옥솔릴, 벤족사졸릴, 벤조티에닐, 퀴놀리닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조피라닐, 인돌리지닐, 벤조푸라닐, 크로모닐, 쿠마리닐, 벤조피라닐, 신놀리닐, 퀴녹살리닐, 인다졸릴, 피롤로피리딜, 푸로피리딜, 디히드로이소인돌릴, 테트라히드로퀴놀리닐 등을 포함한다.

[0188] 예시적인 트리시클릭 헤테로아릴 기는 카르바졸릴, 벤즈인돌릴, 페난트롤리닐, 아크리디닐, 페난트리디닐, 크산테닐 등을 포함한다.

[0189] 화학식 I의 화합물에서, 바람직한 헤테로아릴 기는



[0190]

[0191] 등을 포함하고, 이는 임의의 이용가능한 탄소 또는 질소 원자에 임의로 치환될 수 있다.

[0192] 달리 나타내지 않는 한, 구체적으로-명명된 아릴 (예를 들어, 페닐), 시클로알킬 (예를 들어, 시클로헥실), 헤테로시클로 (예를 들어, 피롤리디닐, 피페리디닐, 및 모르폴리닐) 또는 헤테로아릴 (예를 들어, 테트라졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 티아졸릴, 및 푸릴)이 언급된 경우에, 언급은 적절한 경우에 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클로 및/또는 헤테로아릴 기에 대해 상기 열거된 것으로부터 선택된 0 내지 3개, 바람직하게는 0 내지 2개의 치환기를 갖는 고리를 포함하는 것으로 의도된다.

[0193] 용어 "카르보시클릴" 또는 "카르보시클릭"은 모든 고리의 모든 원자가 탄소인 포화 또는 불포화 모노시클릭 또는 비시클릭 고리를 지칭한다. 따라서, 용어는 시클로알킬 및 아릴 고리를 포함한다. 모노시클릭 카르보사이클은 3 내지 6개의 고리 원자, 보다 더 전형적으로 5 또는 6개의 고리 원자를 갖는다. 비시클릭 카르보사이클은, 예를 들어, 비시클로 [4,5], [5,5], [5,6] 또는 [6,6] 시스템으로서 배열된 7 내지 12개의 고리 원자, 또는 비시클로 [5,6] 또는 [6,6] 시스템으로서 배열된 9 또는 10개의 고리 원자를 갖는다. 모노- 및 비시클릭 카르보사이클의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 1-시클로펜트-1-에닐, 1-시클로펜트-2-에닐, 1-시클로펜트-3-에닐, 시클로헥실, 1-시클로헥스-1-에닐, 1-시클로헥스-2-에닐, 1-시클로헥스-3-에닐, 페닐 및 나프틸을 포함한다. 카르보시클릭 고리는 치환될 수 있고, 이 경우에 치환기는 시클로알킬 및 아릴 기에 대해 상기 열거된 것으로부터 선택된다.

[0194] 용어 "헤테로원자"는 산소, 황 및 질소를 포함할 것이다.

[0195] 용어 "불포화"가 고리 또는 기를 지칭하는데 본원에 사용되는 경우에, 고리 또는 기는 완전 불포화 또는 부분 불포화일 수 있다.

[0196] 명세서 전반에 걸쳐, 기 및 그의 치환기는 안정한 모이어티 및 제약상 허용되는 화합물로서 유용한 화합물 및/또는 제약상 허용되는 화합물을 제조하는 데 유용한 중간체 화합물을 제공하도록 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 선택될 수 있다.

[0197] 화학식 I의 화합물은 유리 형태 (이온화 없음)로 존재할 수 있거나 또한 본 발명의 범주 내에 있는 염을 형성할 수 있다. 달리 나타내지 않는 한, 본 발명의 화합물에 대한 언급은 유리 형태 및 그의 염에 대한 언급을 포함하는 것으로 이해된다. 용어 "염(들)"은 무기 및/또는 유기 산 및 염기를 사용하여 형성된 산성 및/또는 염기성 염을 나타낸다. 또한, 용어 "염(들)"은, 예를 들어, 화학식 I의 화합물이 염기성 모이어티, 예컨대 아민 또는 피리딘 또는 이미다졸 고리, 및 산성 모이어티, 예컨대 카르복실산 둘 다를 함유하는 경우에, 쯔비터이온(내부 염)을 포함할 수 있다. 제약상 허용되는 (즉, 비-독성인 생리학상 허용되는) 염, 예컨대, 예를 들어, 양이온이 염의 독성 또는 생물학적 활성에 유의하게 기여하지 않는, 허용되는 금속 및 아민 염이 바람직하다. 그러나, 다른 염이, 예를 들어, 제조 동안 사용될 수 있는 단리 또는 정제 단계에서 유용할 수 있고, 따라서 본 발명의 범주 내에서 고려된다. 화학식 I의 화합물의 염은, 예를 들어, 화학식 I의 화합물을 일정량의 산 또는 염기, 예컨대 당량과, 염이 침전되는 매질 등의 매질에서 또는 수성 매질에서 반응시킨 후 동결건조시켜 형성할 수 있다.

[0198] 예시적인 산 부가염은 아세테이트 (예컨대 아세트산 또는 트리할로아세트산, 예를 들어, 트리플루오로아세트산에 의해 형성된 것), 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠술포네이트, 비술페이트, 보레이트, 부티레이트, 시트레이트, 캄포레이트, 캄포르술포네이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실술페이트, 에탄술포네이트, 푸마레이트, 글루코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 헤미술페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 히드로클로라이드 (염산에 의해 형성됨), 히드로브로마이드 (브로민화수소에 의해 형성됨), 히드로아이오다이드, 2-히드록시에탄술포네이트, 락테이트, 말레에이트 (말레산에 의해 형성됨), 메탄술포네이트 (메탄술폰산에 의해 형성됨), 2-나프탈렌술포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 옥살레이트, 퍽티네이트, 퍼술페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 살리실레이트, 숙시네이트, 술페이트 (예컨대 황산에 의해 형성된 것), 술포네이트 (예컨대 본원에 언급된 것), 타르트레이트, 티오시아네이트, 톨루엔술포네이트 예컨대 토실레이트, 운데카노에이트 등을 포함한다.

[0199] 예시적인 염기성 염은 암모늄 염, 알칼리 금속 염 예컨대 나트륨, 리튬, 및 칼륨 염; 알칼리 토금속 염 예컨대 칼슘 및 마그네슘 염; 바륨, 아연, 및 알루미늄 염; 유기 염기 (예를 들어, 유기 아민) 예컨대 트리알킬아민 예컨대 트리에틸아민, 프로카인, 디벤질아민, N-벤질-β-페네틸아민, 1-에페나민, N,N'-디벤질에틸렌-디아민, 데히드로아비에틸아민, N-에틸피페리딘, 벤질아민, 디시클로헥실아민 또는 유사한 제약상 허용되는 아민과의 염 및 아미노산 예컨대 아르기닌, 리신 등과의 염을 포함한다. 염기성 질소-함유 기는 작용제 예컨대 저급 알킬 할라이드 (예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 및 부틸 클로라이드, 브로마이드 및 아이오다이드), 디알킬 술페이트 (예를 들어, 디메틸, 디에틸, 디부틸, 및 디아밀 술페이트), 장쇄 할라이드 (예를 들어, 데실, 라우릴, 미리스틸 및 스테아릴 클로라이드, 브로마이드 및 아이오다이드), 아르알킬 할라이드 (예를 들어, 벤질 및 페네틸 브로마이드) 등으로 4급화될 수 있다. 바람직한 염은 모노히드로클로라이드, 히드로겐술페이트, 메탄술포네이트, 포스페이트 또는 니트레이트 염을 포함한다.

[0200] 어구 "제약상 허용되는"은, 타당한 의학적 판단의 범주 내에서, 합리적인 이익/위험 비에 상응하여 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 이들 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여 형태를 지칭하는 것으로 본원에 사용된다.

[0201] 본원에 사용된 "제약상 허용되는 염"은 모 화합물이 그의 산 또는 염기 염을 제조함으로써 변형된 개시된 화합물의 유도체를 지칭한다. 제약상 허용되는 염의 예는 염기성 기 예컨대 아민의 무기 또는 유기 산 염; 및 산성 기 예컨대 카르복실산의 알칼리 또는 유기 염을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 제약상 허용되는 염은, 예를 들어 비-독성 무기 또는 유기 산으로부터 형성된 모 화합물의 통상적인 비-독성 염 또는 4급 암모늄 염을 포함한다. 예를 들어, 이러한 통상적인 비-독성 염은 무기 산 예컨대 염산, 브로민화수소산, 황산, 술팜산, 인산 및 질산으로부터 유도된 것; 및 유기 산 예컨대 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 스테아르산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 파모산, 말레산, 히드록시말레산, 페닐아세트산, 글루탐산, 벤조산, 살리실산, 술파닐산, 2-아세톡시벤조산, 푸마르산, 톨루엔술폰산, 메탄술폰산, 에탄 디술폰산, 옥살산 및 이세티온산 등으로부터 제조된 염을 포함한다.

[0202] 본 발명의 제약상 허용되는 염은 통상적인 화학적 방법에 의해 염기성 또는 산성 모이어티를 함유하는 모 화합물로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 물 중에서 또는 유기 용매 중에서, 또는 둘의 혼합물 중에서 이들 화합물의 유리 산 또는 염기 형태를 화학량론적 양의 적절한 염기 또는 산과 반응시킴으로써 제조될 수 있으며; 일반적으로, 비수성 매질 예컨대 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올, 또는 아세토니트릴이 바람직하다. 적합한 염의 목록은 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990)]에서 발견되며, 그의 개시내용은 본원에 참조로 포함된다.

[0203] 본 발명의 화합물의 모든 입체이성질체는 혼합물로 또는 순수한 또는 실질적으로 순수한 형태로 고려된다. 입체이성질체는 1개 이상의 키랄 원자의 보유를 통해 광학 이성질체인 화합물뿐만 아니라 1개 이상의 결합에 대해 제한된 회전으로 인한 광학 이성질체 (회전장애이성질체)인 화합물을 포함할 수 있다. 본 발명에 따른 화합물의 정의는 모든 가능한 입체이성질체 및 그의 혼합물을 포함한다. 이는 매우 특히 명시된 활성을 갖는 라세미 형태 및 단리된 광학 이성질체를 포함한다. 라세미 형태는 물리적 방법, 예컨대, 예를 들어, 부분입체이성질체 유도체의 분별 결정화, 분리 또는 결정화 또는 키랄 칼럼 크로마토그래피에 의한 분리에 의해 분해될 수 있다. 개별 광학 이성질체는 라세미체로부터 통상적인 방법, 예컨대, 예를 들어, 광학적으로 활성인 산과의 염 형성에 이어 결정화로부터 수득될 수 있다.

[0204] 본 발명은 본 발명의 화합물에서 발생하는 원자의 모든 동위원소를 포함하는 것으로 의도된다. 동위원소는 동일한 원자 번호를 갖지만 상이한 질량수를 갖는 원자를 포함한다. 일반적 예로서 및 비제한적으로, 수소의 동위원소는 중수소 및 삼중수소를 포함한다. 탄소의 동위원소는 ^{13}C 및 ^{14}C를 포함한다. 동위원소-표지된 본 발명의 화합물은 일반적으로 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 통상적인 기술에 의해 또는 본원에 기재된 것들과 유사한 방법에 의해, 달리 이용되는 비-표지된 시약 대신에 적절한 동위원소-표지된 시약을 사용하여 제조될 수 있다.

[0205] 본 발명의 화합물의 전구약물 및 용매화물이 또한 고려된다. 용어 "전구약물"은, 대상체에게 투여 시, 대사 또는 화학적 과정에 의해 화학적 전환을 겪어 화학식 I의 화합물, 및/또는 그의 염 및/또는 용매화물을 생성하는 화합물을 나타낸다. 생체내에서 전환되어 생물활성제 (즉, 화학식 I의 화합물)를 제공할 임의의 화합물이 본 발명의 범주 및 취지 내에서 전구약물이다. 예를 들어, 카르복시 기를 함유하는 화합물은 체내에서 가수분해되어 그 자체로 화학식 I 화합물을 생성함으로써 전구약물로서 작용하는 생리학상 가수분해성 에스테르를 형성할 수 있다. 가수분해는 다수의 경우에서 주로 소화 효소의 영향 하에 일어나기 때문에, 이러한 전구약물은 바람직하게는 경구로 투여된다. 비경구 투여는 에스테르가 그 자체로 활성인 경우에, 또는 가수분해가 혈액 내에서 일어나는 경우에 사용될 수 있다. 화학식 I의 화합물의 생리학상 가수분해성 에스테르의 예는 C_{1-6}알킬벤질, 4-메톡시벤질, 인다닐, 프탈릴, 메톡시메틸, C_{1-6}알카노일옥시-C_{1-6}알킬, 예를 들어, 아세톡시메틸, 피발로일옥시메틸 또는 프로피오닐옥시메틸, C_{1-6}알콕시카르보닐옥시-C_{1-6}알킬, 예를 들어, 메톡시카르보닐-옥시메틸 또는 에톡시카르보닐옥시메틸, 글리실옥시메틸, 페닐글리실옥시메틸, (5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔렌-4-일)-메틸 및, 예를 들어, 페니실린 및 세팔로스포린 기술분야에서 사용되는 다른 널리 공지된 생리학상 가수분해성 에스테르를 포함한다. 이러한 에스테르는 관련 기술분야에 공지된 통상적인 기술에 의해 제조될 수 있다.

[0206] 전구약물의 다양한 형태는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있으며, 문헌 [Rautio, J. et al., *Nature Review Drug Discovery,* 17, 559-587 (2018)]에 기재되어 있다.

[0207] 화학식 I의 화합물 및 그의 염은, 수소 원자가 분자의 다른 부분으로 이동되고 분자의 원자 사이의 화학 결합이 결과적으로 재배열된 그의 호변이성질체 형태로 존재할 수 있다. 모든 호변이성질체 형태는, 존재할 수 있는 한, 본 발명 내에 포함되는 것으로 이해되어야 한다. 추가적으로, 본 발명의 화합물은 트랜스 및 시스 이성질체를 가질 수 있다.

[0208] 화학식 I의 화합물의 용매화물 (예를 들어, 수화물)이 또한 본 발명의 범주 내인 것으로 추가로 이해되어야 한다. 용매화 방법은 일반적으로 관련 기술분야에 공지되어 있다.

[0209] 유용성

[0210] 본 발명의 화합물은 유전자 전사를 포함하는 IL-23-자극된 및 IFNα-자극된 세포 기능을 조정한다. 본 발명의 화합물에 의해 조정될 수 있는 다른 유형의 세포 기능은 IL-12-자극된 반응을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0211] 따라서, 화학식 I의 화합물은 Tyk2에 작용하여 신호 전달을 매개함으로써 IL-23 또는 IFNα의 기능의 조정과 연

관된 상태를 치료하는데, 및 특히 IL-23, IL-12 및/또는 IFNα의 기능을 선택적으로 억제하는 데 유용성을 갖는다. 이러한 상태는 병원성 메카니즘이 이들 시토카인에 의해 매개되는 IL-23-, IL-12-, 또는 IFNα-연관 질환을 포함한다.

[0212] 본원에 사용된 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 포유동물, 특히 인간에서의 질환 상태의 치료를 포함하며, 여기에는 (a) 포유동물 (특히 상기 포유동물이 질환 상태에 소인이 있으나 아직 이를 앓는 것으로 진단되지는 않은 경우)에서의 질환 상태의 발생을 예방 또는 지연시키는 것; (b) 질환 상태를 억제하는 것, 즉 그의 발병을 저지하는 것; 및/또는 (c) 증상 또는 질환 상태의 완전 또는 부분 감소를 달성하는 것, 및/또는 질환 또는 장애 및/또는 그의 증상을 완화하고, 개선하고, 감소시키고 치유하는 것이 포함된다.

[0213] IL-23-, IL-12 및 IFNα-자극된 세포 반응의 조정제로서의 그의 활성의 관점에서, 화학식 I의 화합물은 염증성 질환 예컨대 크론병, 궤양성 결장염, 천식, 이식편 대 숙주 질환, 동종이식편 거부, 만성 폐쇄성 폐 질환; 자가면역 질환 예컨대 그레이브스병, 류마티스 관절염, 전신 홍반성 루푸스, 피부 루푸스, 루푸스 신염, 원판상 홍반성 루푸스, 건선; CAPS, TRAPS, FMF, 성인 발병 스틸병, 전신 발병 소아 특발성 관절염, 통풍, 통풍성 관절염을 포함하는 자가염증성 질환; 제2형 당뇨병, 아테롬성동맥경화증, 심근경색을 포함하는 대사 질환; 파괴성 골 장애 예컨대 골 흡수 질환, 골관절염, 골다공증, 다발성 골수종-관련 골 장애; 증식성 장애 예컨대 급성 골수 백혈병, 만성 골수 백혈병; 혈관신생 장애 예컨대 고형 종양, 안구 신생혈관화, 및 영아 혈관종을 포함하는 혈관신생 장애; 감염성 질환 예컨대 패혈증, 패혈성 쇼크, 및 시겔라증; 신경변성 질환 예컨대 알츠하이머병, 파킨슨병, 뇌 허혈 또는 외상성 손상에 의해 유발된 신경변성 질환, 종양성 및 바이러스성 질환 예컨대 각각 전이성 흑색종, 카포시 육종, 다발성 골수종, 및 HIV 감염 및 CMV 망막염, AIDS를 포함하나, 이에 제한되지는 않는 IL-23-, IL-12- 또는 IFNα-연관 질환을 치료하는 데 유용하다.

[0214] 보다 특히, 본 발명의 화합물로 치료될 수 있는 구체적 상태 또는 질환은, 비제한적으로, 췌장염 (급성 또는 만성), 천식, 알레르기, 성인 호흡 곤란 증후군, 만성 폐쇄성 폐 질환, 사구체신염, 류마티스 관절염, 전신 홍반성 루푸스, 피부 루푸스, 루푸스 신염, 원판상 홍반성 루푸스, 경피증, 만성 갑상선염, 그레이브스병, 자가면역 위염, 당뇨병, 자가면역 용혈성 빈혈, 자가면역 호중구감소증, 혈소판감소증, 아토피성 피부염, 만성 활성 간염, 중증 근무력증, 다발성 경화증, 염증성 장 질환, 궤양성 결장염, 크론병, 건선, 이식편 대 숙주 질환, 내독소에 의해 유발된 염증 반응, 결핵, 아테롬성동맥경화증, 근육 변성, 악액질, 건선성 관절염, 라이터 증후군, 통풍, 외상성 관절염, 풍진성 관절염, 급성 활막염, 췌장 β-세포 질환; 광범성 호중구 침윤을 특징으로 하는 질환; 류마티스 척추염, 통풍성 관절염 및 다른 관절염 상태, 뇌 말라리아, 만성 폐 염증성 질환, 규폐증, 폐 사르코이드증, 골 재흡수 질환, 동종이식편 거부, 감염으로 인한 열 및 근육통, 감염에 대한 속발성 악액질, 켈로이드 형성, 반흔 조직 형성, 궤양성 결장염, 발열, 인플루엔자, 골다공증, 골관절염, 급성 골수 백혈병, 만성 골수 백혈병, 전이성 흑색종, 카포시 육종, 다발성 골수종, 패혈증, 패혈성 쇼크, 및 시겔라증; 알츠하이머병, 파킨슨병, 뇌 허혈 또는 외상성 손상에 의해 유발된 신경변성 질환; 혈관신생 장애 예컨대 고형 종양, 안구 신생혈관화, 및 영아 혈관종; 바이러스성 질환 예컨대 급성 간염 감염 (A형 간염, B형 간염 및 C형 간염 포함), HIV 감염 및 CMV 망막염, AIDS, ARC 또는 악성종양 및 포진; 졸중, 심근 허혈, 졸중 심장 발작에서의 허혈, 기관 저산소증, 혈관 증식증, 심장 및 신장 재관류 손상, 혈전증, 심장 비대, 트롬빈-유도된 혈소판 응집, 내독소혈증 및/또는 독성 쇼크 증후군, 프로스타글란딘 엔도퍼옥시다제 신다제-2와 연관된 상태 및 심상성 천포창을 포함한다. 바람직한 치료 방법은 상태가 크론병, 궤양성 결장염, 동종이식편 거부, 류마티스 관절염, 건선, 강직성 척추염, 건선성 관절염, 및 심상성 천포창으로부터 선택된 것이다. 대안적으로 바람직한 치료 방법은 상태가 졸중으로부터 유발되는 뇌 허혈 재관류 손상 및 심근경색으로부터 유발되는 심장 허혈 재관류 손상을 포함하는 허혈 재관류 손상으로부터 선택된 것이다. 또 다른 바람직한 치료 방법은 상태가 다발성 골수종인 것이다.

[0215] 용어 "IL-23-, IL-12- 및/또는 IFNα-연관 상태" 또는 "IL-23-, IL-12- 및/또는 IFNα-연관 질환 또는 장애"가 본원에 사용되는 경우에, 각각은 상세하게 반복된 바와 같은 상기 확인된 모든 상태뿐만 아니라 IL-23, IL-12 및/또는 IFNα에 의해 영향을 받는 임의의 다른 상태를 포괄하는 것으로 의도된다.

[0216] 따라서 본 발명은 이러한 상태의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 화학식 I의 적어도 1종의 화합물 또는 그의 염을 투여하는 것을 포함하는, 이러한 상태를 치료하는 방법을 제공한다. "치료 유효량"은 단독으로 또는 조합하여 투여되는 경우에 IL-23, IL-12 및/또는 IFNα 기능을 억제하고/거나 질환을 치료하는 데 효과적인 본 발명의 화합물의 양을 포함하는 것으로 의도된다.

[0217] IL-23-, IL-12 및/또는 IFNα-연관 상태를 치료하는 방법은 화학식 I의 화합물을 단독으로 또는 서로 및/또는

이러한 상태를 치료하는 데 유용한 다른 적합한 치료제와 조합하여 투여하는 것을 포함할 수 있다. 따라서, "치료 유효량"은 또한 IL-23, IL-12 및/또는 IFNα 기능을 억제하고/거나 IL-23, IL-12 및/또는 IFNα와 연관된 질환을 치료하는 데 효과적인 청구된 화합물의 조합물의 양을 포함하는 것으로 의도된다.

[0218] 예시적인 이러한 다른 치료제는 코르티코스테로이드, 롤리프람, 칼포스틴, 시토카인-억제성 항염증 약물(CSAID), 인터류킨-10, 글루코코르티코이드, 살리실레이트, 산화질소 및 다른 면역억제제; 핵 전위 억제제, 예컨대 데옥시스페르구알린 (DSG); 비-스테로이드성 항염증 약물 (NSAID), 예컨대 이부프로펜, 셀레콕시브 및 로페콕시브; 스테로이드, 예컨대 프레드니손 또는 덱사메타손; 항바이러스제, 예컨대 아바카비르; 항증식제, 예컨대 메토트렉세이트, 레플루노미드, FK506 (타크롤리무스, 프로그라프(PROGRAF)®); 항말라리아제, 예컨대 히드록시클로로퀸; 세포독성 약물, 예컨대 아자티오프린 및 시클로포스파미드; TNF-α 억제제, 예컨대 테니답, 항-TNF 항체 또는 가용성 TNF 수용체, 및 라파마이신 (시롤리무스 또는 라파뮨(RAPAMUNE)®) 또는 그의 유도체를 포함한다.

[0219] 상기 다른 치료제는, 본 발명의 화합물과 조합하여 사용되는 경우에, 예를 들어, 의사 처방 참고집 (PDR)에 제시된 그러한 양으로 또는 다르게는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 결정된 바와 같다. 본 발명의 방법에서, 이러한 다른 치료제(들)는 본 발명의 화합물을 투여하기 전에, 투여와 동시에, 또는 투여한 후에 투여될 수 있다. 본 발명은 또한 Tyk2-매개 신호 전달을 억제함으로써 상기 기재된 바와 같은 IL-23-, IL-12- 및/또는 IFNα-매개 질환을 포함하는 IL-23-, IL-12- 또는 IFNα-연관 상태를 치료할 수 있는 제약 조성물을 제공한다.

[0220] 본 발명의 조성물은 상기 기재된 바와 같은 다른 치료제를 함유할 수 있고, 예를 들어, 기술 예컨대 제약 제제 기술분야에 널리 공지된 것들에 따라 통상적인 고체 또는 액체 비히클 또는 희석제, 뿐만 아니라 목적하는 투여 방식에 적절한 유형의 제약 첨가제 (예를 들어, 부형제, 결합제, 보존제, 안정화제, 향미제 등)를 사용함으로써 제제화될 수 있다.

[0221] 따라서, 본 발명은 화학식 I의 1종 이상의 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 조성물을 추가로 포함한다.

[0222] "제약상 허용되는 담체"는 생물학적 활성제의 동물, 특히, 포유동물로의 전달을 위해 관련 기술분야에서 일반적으로 허용되는 매질을 지칭한다. 제약상 허용되는 담체는 충분히 다수의 인자에 따라 관련 기술분야의 통상의 기술자의 이해범위 내에서 제제화된다. 이들은 비제한적으로, 제제화되는 활성제의 유형 및 성질; 작용제-함유 조성물이 투여될 대상체; 조성물의 의도된 투여 경로; 및, 표적화될 치료 적응증을 포함한다. 제약상 허용되는 담체는 수성 및 비-수성 액체 매질 둘 다, 뿐만 아니라 다양한 고체 및 반-고체 투여 형태를 포함한다. 이러한 담체는 활성제에 더하여 다수의 상이한 성분 및 첨가제를 포함할 수 있고, 이러한 추가의 성분은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 다양한 이유, 예를 들어 활성제, 결합제 등의 안정화를 위해 제제에 포함될 수 있다. 적합한 제약상 허용되는 담체, 및 그의 선택에 수반되는 인자에 대한 설명은 용이하게 이용가능한 다양한 출처 예컨대, 예를 들어, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th Edition (1985)]에서 발견되며, 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0223] 화학식 I의 화합물은 치료될 상태에 적합한 임의의 수단에 의해 투여될 수 있고, 이는 부위-특이적 치료에 대한 필요 또는 전달될 약물의 양에 따라 달라질 수 있다. 다른 전달 방식이 고려되지만, 국소 투여가 일반적으로 피부-관련 질환에 바람직하고, 전신 치료가 암성 또는 전암성 상태에 바람직하다. 예를 들어, 화합물은 경구로, 예컨대 정제, 캡슐, 과립, 분말, 또는 시럽을 포함하는 액체 제제의 형태로; 국소로, 예컨대 용액, 현탁액, 겔 또는 연고의 형태로; 설하로; 협측으로; 비경구로, 예컨대 피하, 정맥내, 근육내 또는 흉골내 주사 또는 주입 기술에 의해 (예를 들어, 멸균 주사가능한 수성 또는 비-수성 용액 또는 현탁액으로서); 비강으로 예컨대 흡입 스프레이에 의해; 국소로, 예컨대 크림 또는 연고의 형태로; 직장으로 예컨대 좌제의 형태로; 또는 리포솜으로 전달될 수 있다. 비-독성인 제약상 허용되는 비히클 또는 희석제를 함유하는 투여 단위 제제가 투여될 수 있다. 화합물은 즉시 방출 또는 연장 방출에 적합한 형태로 투여될 수 있다. 즉시 방출 또는 연장 방출은 적합한 제약 조성물 또는, 특히 연장 방출의 경우에, 장치 예컨대 피하 이식물 또는 삼투 펌프를 사용하여 달성될 수 있다.

[0224] 국소 투여를 위한 예시적인 조성물은 국소 담체, 예컨대 플라스티베이스(PLASTIBASE)® (폴리에틸렌으로 겔화된 미네랄 오일)를 포함한다.

[0225] 경구 투여를 위한 예시적인 조성물은, 예를 들어, 벌크를 부여하기 위한 미세결정질 셀룰로스, 현탁화제로서의 알긴산 또는 알긴산나트륨, 점도 증진제로서의 메틸셀룰로스, 및 감미제 또는 향미제 예컨대 관련 기술분야에

공지된 것을 함유할 수 있는 현탁액; 및, 예를 들어, 미세결정질 셀룰로스, 인산이칼슘, 전분, 스테아르산마그네슘 및/또는 락토스 및/또는 다른 부형제, 결합제, 증량제, 붕해제, 희석제 및 윤활제 예컨대 관련 기술분야에 공지된 것을 함유할 수 있는 즉시 방출 정제를 포함한다. 본 발명의 화합물은 또한 설하 및/또는 협측 투여에 의해, 예를 들어, 성형, 압축, 또는 동결-건조 정제를 사용하여 경구로 전달될 수 있다. 예시적인 조성물은 급속-용해 희석제 예컨대 만니톨, 락토스, 수크로스, 및/또는 시클로덱스트린을 포함할 수 있다. 또한, 고분자량 부형제, 예컨대 셀룰로스 (아비셀(AVICEL)®) 또는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG); 점막 부착을 보조하기 위한 부형제, 예컨대 히드록시프로필 셀룰로스 (HPC), 히드록시프로필 메틸 셀룰로스 (HPMC), 소듐 카르복시메틸 셀룰로스 (SCMC) 및/또는 말레산 무수물 공중합체 (예를 들어, 간트레즈(GANTREZ)®); 및 방출을 제어하기 위한 작용제, 예컨대 폴리아크릴산 공중합체 (예를 들어, 카르보폴(CARBOPOL) 934®)가 이러한 제제 내에 포함될 수 있다. 윤활제, 활택제, 향미제, 착색제 및 안정화제가 또한 제조 및 사용의 용이성을 위해 첨가될 수 있다.

[0226] 비강 에어로졸 또는 흡입 투여를 위한 예시적인 조성물은, 예를 들어, 벤질 알콜 또는 다른 적합한 보존제, 흡수 및/또는 생체이용률을 증진시키는 흡수 촉진제, 및/또는 다른 가용화제 또는 분산제 예컨대 관련 기술분야에 공지된 것을 함유할 수 있는 용액을 포함한다.

[0227] 비경구 투여를 위한 예시적인 조성물은, 예를 들어 적합한 비독성의 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매, 예컨대 만니톨, 1,3-부탄디올, 물, 링거액, 등장성 염화나트륨 용액 또는 다른 적합한 분산제 또는 습윤화제 및 현탁제, 예컨대 합성 모노- 또는 디글리세라이드, 및 지방산, 예컨대 올레산을 함유할 수 있는 주사가능한 용액 또는 현탁액을 포함한다.

[0228] 직장 투여를 위한 예시적인 조성물은, 예를 들어, 적합한 비-자극성 부형제, 예컨대 코코아 버터, 합성 글리세리드 에스테르 또는 폴리에틸렌 글리콜을 함유할 수 있는 좌제를 포함하고, 이는 통상의 온도에서는 고체이지만 직장강에서는 약물을 방출하기 위해 액화 및/또는 용해된다.

[0229] 본 발명의 화합물의 치료 유효량은 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 결정될 수 있고, 포유동물에 대해 1일에 약 0.05 내지 1000 mg/kg; 1-1000 mg/kg; 1-50 mg/kg; 5-250 mg/kg; 250-1000 mg/kg 체중의 활성 화합물의 예시적인 투여량을 포함하고, 이는 단일 용량으로 또는 개별 분할 용량의 형태로, 예컨대 1일에 1 내지 4회 투여될 수 있다. 임의의 특정한 대상체에 대한 구체적 용량 수준 및 투여 빈도는 달라질 수 있고 사용된 구체적 화합물의 활성, 그 화합물의 대사 안정성 및 작용 기간, 대상체의 종, 연령, 체중, 전반적 건강, 성별 및 식이, 투여 방식 및 시간, 배출 속도, 약물 조합물, 및 특정한 상태의 중증도를 포함하는 다양한 인자에 따라 달라질 것으로 이해될 것이다. 치료를 위한 바람직한 대상체는 동물, 가장 바람직하게는 포유동물 종 예컨대 인간, 및 가축 예컨대 개, 고양이, 말 등을 포함한다. 따라서, 용어 "환자"가 본원에 사용되는 경우에, 이 용어는 IL-23, IL-12 및/또는 IFNα-매개 기능의 조정에 의해 영향을 받는 모든 대상체, 가장 바람직하게는 포유동물 종을 포함하는 것으로 의도된다.

[0230] 제조 방법

[0231] 본 발명의 화합물은 유기 화학 기술분야의 통상의 기술자에게 이용가능한 많은 방법에 의해 합성될 수 있다. 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 일반적 합성 반응식이 하기 기재된다. 이들 반응식은 예시적이며, 관련 기술분야의 통상의 기술자가 본원에 개시된 화합물을 제조하는 데 사용할 수 있는 가능한 기술을 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 상이한 방법은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 자명할 것이다. 추가적으로, 목적 화합물 또는 화합물들을 수득하기 위해 합성에서의 다양한 단계는 대안적 순서로 수행될 수 있다. 일반 반응식에 기재된 방법에 의해 제조된 본 발명의 화합물의 예는 하기 제시된 제조예 및 실시예 섹션에 주어진다.

[0232] 실시예

[0233] 화학식 (I)의 화합물, 및 화학식 (I)의 화합물의 제조에 사용되는 중간체의 제조는 하기 실시예에 제시된 절차 및 관련 절차를 사용하여 제조할 수 있다. 이들 실시예에 사용된 방법 및 조건, 및 이들 실시예에서 제조된 실제 화합물은 제한하는 것으로 의도되지 않지만, 화학식 (I)의 화합물이 어떻게 제조될 수 있는지 입증하기 위해 의도된다. 이들 실시예에 사용된 출발 물질 및 시약은, 본원에 기재된 절차에 의해 제조되지 않는 경우에, 일반적으로 상업적으로 입수가능하거나, 또는 화학 문헌에 보고되어 있거나, 또는 화학 문헌에 기재된 절차를 사용함으로써 제조될 수 있다.

[0234] 주어진 실시예에서, 어구 "건조시키고 농축시킴"은 일반적으로 황산나트륨 또는 황산마그네슘 상에서 유기 용매 중의 용액의 건조에 이어서, 여과 및 여과물로부터의 용매의 제거 (일반적으로, 제조되는 물질의 안정성에 적합

한 감압 하 및 온도에서)를 지칭한다. 칼럼 크로마토그래피는 이스코(Isco) 중압 크로마토그래피 장치 (텔레다인 코포레이션(Teledyne Corporation))를 사용하여 지정된 용매 또는 용매 혼합물로 용리시키면서 사전-패킹된 실리카 겔 카트리지로 수행되었다. 하기 약어가 사용된다:

[0235] 약어

약어	
Ac	아세틸
ACN	아세토니트릴
AcOH	아세트산
anhyd.	무수
aq.	수성
Bn	벤질
Bu	부틸
Boc	tert-부톡시카르보닐
BOP	벤조트리아졸-1-일옥시트리스-(디메틸아미노)-포스포늄 헥사플루오로포스페이트
CV	칼럼 부피
DCE	디클로로에탄
DCM	디클로로메탄
DIC	*N,N,N'N'*-디이소프로필카르보디이미드
DIPEA	디이소프로필에틸아민
DMB	2,4-디메톡시벤질
DMF	디메틸포름아미드
DMSO	디메틸술폭시드
EtOAc	에틸 아세테이트
Et	에틸
EtOH	에탄올
H 또는 H_2	수소
h, hr 또는 hrs	시간
HATU	O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N, N, N', N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트
hex	헥산
i	이소
IPA	이소프로필 알콜
ISCO	자동화 크로마토그래피
HOAc	아세트산
HCl	염산

[0236]

약어	
HPLC	고압 액체 크로마토그래피
LC	액체 크로마토그래피
LIHMDS	리튬 비스(트리메틸실릴)아미드
M	몰
mM	밀리몰
Me	메틸
MeOH	메탄올
MHz	메가헤르츠
min.	분
mins	분
M+1	(M+H)+
MS	질량 분광측정법
n 또는 N	노르말
nm	나노미터
nM	나노몰
NMP	N-메틸피롤리딘
Pd/C	탄소 상 팔라듐
$PdCl_2(dppf)_2$	[1,1'-비스(디페닐포스피노) 페로센]디클로로팔라듐(II)
Pd_2dba_3	트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)
Ph	페닐
PPh_3	트리페닐포스핀
Pr	프로필
PSI	제곱 인치당 파운드
rb	둥근 바닥
rt	실온
Ret Time	체류 시간
sat.	포화
SFC	초임계 유체 크로마토그래피
TBAF	테트라부틸암모늄 플루오라이드
TEA	트리에틸아민
TFA	트리플루오로아세트산
THF	테트라히드로푸란
Xantphos	4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐

[0237]

[0238] 제조예

[0239] 하기 기재된 제조예는 상업적 공급원으로부터 입수되지 않고 본 발명의 화학식 I의 화합물의 제조에 사용된 시약의 합성을 위한 것이다. 표 및 반응식에서의 모든 키랄 화합물은 달리 명시되지 않는 한 라세미이다.

[0240] 역상 정제용 고성능 액체 크로마토그래피 ("HPLC")를 YMC S5 ODS 칼럼 (20 x 100, 20 x 250, 또는 30 x 250 밀리미터 ("mm"))을 사용하여 시마즈(Shimadzu) 8A 액체 크로마토그래프로 수행하였다. 구배 용리를 0.1% 트리플루오로아세트산 ("TFA")의 존재 하에 메탄올 ("MeOH")/물 혼합물을 사용하여 수행하였다.

[0241] **HPLC 방법**

[0242] 방법 A: (분석용)

[0243] 칼럼: 워터스 액퀴티(Waters Acquity) BEH C_{18} 2.0 x 50 mm, 1.7 μm; 이동상 A: 물, 0.1% TFA 포함; 이동상 B: MeCN, 0.1% TFA 포함; 온도: 40℃; 유량 1 mL/분; 구배: 1.5분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.5분 등용매.

[0244] 방법 B: (분석용)

[0245] 칼럼: 액퀴티 UPLC® BEH C_{18} 2.1 x 50 mm, 1.7 μm (워터스 코포레이션); 이동상 A: 물, 0.05% TFA 포함; 이동상 B: MeCN, 0.05% TFA 포함; 온도: 50℃; 유량 0.8 mL/min; 구배: 1.8분에 걸쳐 0-100% B

[0246] 방법 C: (분석용)

[0247] 칼럼: 액퀴티 UPLC® BEH C_{18} 2.1 x 50 mm, 1.7 μm (워터스 코포레이션); 이동상 A: 물, 0.1% TFA 포함; 이동상 B: MeCN, 0.1% TFA 포함; 온도: 50℃; 유량 1 mL/min; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.5분 등용매.

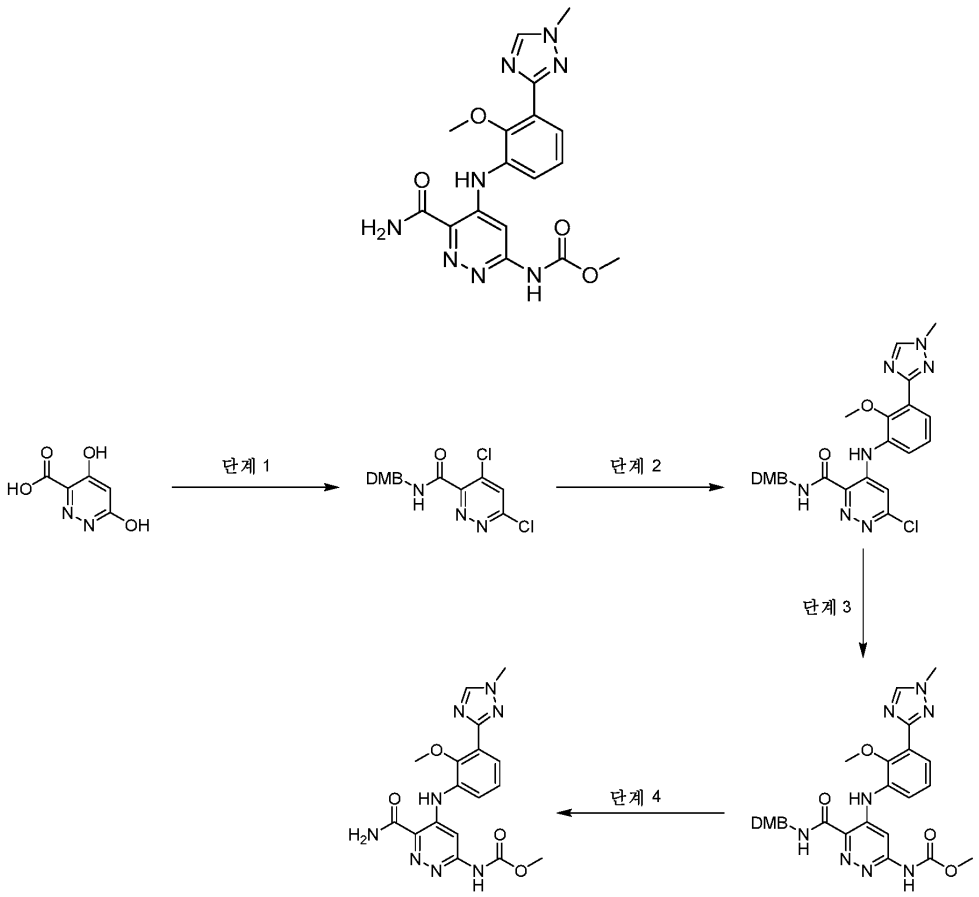
[0248] 방법 D: (QC-ACN-AA-XB) 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV.

[0249] 방법 E: (QC-ACN-TFA-XB) 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75-분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV.

[0250] 방법 F: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm), 1.7 마이크로미터; 용매 A = 100% 물, 0.05% TFA 포함; 용매 B = 100% 아세토니트릴, 0.05% TFA 포함; 구배 = 1분에 걸쳐 2-98% B, 이어서 98% B에서 0.5분 유지; 유량: 0.8 mL/분.

[0251] 실시예 1

[0252] 메틸 (6-카르바모일-5-((2-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)피리다진-3-일)카르바메이트



[0253]

[0254] 단계 1:

[0255] $POCl_3$ (11.9 mL, 128 mmol)을 250 mL 둥근 바닥 플라스크 내의 4,6-디히드록시피리다진-3-카르복실산 (4.0 g, 25.6 mmol)에 첨가하였다. 트리에틸아민 (3.57 mL, 25.6 mmol)을 적가하였다. 용기에 환류 응축기를

장착하고, 반응물을 50℃로 가열하였다. 수 분 후, 환류가 뒤따랐다. 환류가 종료된 후, 반응물을 90℃로 2시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 농축시켰다. 톨루엔 (18 mL)을 첨가하여 슬러리를 제조하고, 이를 진공 하에 농축시키고; 이 과정을 2회 반복하였다. 다음에, DCM (100 mL)을 첨가하고, 이어서 트리에틸아민 (14.3 mL, 103 mmol)을 첨가하였으며, 이로 인해 반응물이 신속하게 환류되었다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, (2,4-디메톡시페닐)메탄아민 (11.6 mL, 77 mmol)을 천천히 첨가하여, 내부 가온으로 인해 용매가 환류되면서 반응물이 버블링하게 하였다. 반응물을 실온으로 가온하고, 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고, 포화 수성 이염기성 인산칼륨 용액 및 물로 세척하였다. 유기 층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 DCM 중에 용해시키고, 셀라이트 상에 농축시키고, 이를 실리카 겔 상에서의 정제를 위해 헥산/EtOAc 0-100%를 사용하여 빈 플라스틱 카트리지에 로딩하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 농축시켜 4,6-디클로로-N-(2,4-디메톡시벤질)피리다진-3-카르복스아미드 (2.5 g, 7.31 mmol, 28.5% 수율)를 수득하였다.

[0256] LCMS m/z 341.9 $(M+H)^+$; HPLC t_R 0.85분 (방법 F).

[0257] 단계 2:

[0258] THF (1.1 mL) 중 4,6-디클로로-N-(2,4-디메톡시벤질)피리다진-3-카르복스아미드 (75 mg, 0.219 mmol) 및 2-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)아닐린 (49.2 mg, 0.241 mmol)의 용액에 실온에서 THF 중 LiHMDS (1M, 70 μl, 0.70 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 15분 후에 포화 수성 염화암모늄 용액, 물, 및 DCM의 첨가에 의해 켄칭하였다. 반응물을 DCM으로 추출하고, 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 6-클로로-N-(2,4-디메톡시벤질)-4-((2-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)피리다진-3-카르복스아미드를 수득하였다. 물질은 정량적 (0.219 mmol)으로 간주되어, 그대로 사용하였다.

[0259] LCMS m/z 510.1 $(M+H)^+$; HPLC t_R 0.93분 (방법 F).

[0260] 단계 3:

[0261] 1,4-디옥산 (1 mL) 중 6-클로로-N-(2,4-디메톡시벤질)-4-((2-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)피리다진-3-카르복스아미드 (0.109 mmol, 단계 2로부터의 물질의 ½), 메틸 카르바메이트 (0.041 g, 0.545 mmol), 클로로(2-디시클로헥실포스피노-2'4'6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐 (II) (0.017 g, 0.022 mmol) 및 Cs_2CO_3 (0.089 g, 0.273 mmol)의 혼합물을, 혼합물을 통해 질소 기체를 10분 동안 버블링함으로써 탈기시켰다. 반응 용기를 밀봉하고, 100℃로 2시간 동안 가열하였다. 완결된 후, 반응물을 물 및 DCM으로 희석함으로써 켄칭하였다. 수성 층을 DCM으로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 고체를 수득하였으며, 이는 메틸 (6-((2,4-디메톡시벤질)카르바모일)-5-((2-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)피리다진-3-일)카르바메이트 (0.109 mmol)의 정량적 회수로 간주되어, 그대로 사용하였다.

[0262] LCMS m/z 549.2 $(M+H)^+$; HPLC t_R 0.80분 (방법 F).

[0263] 단계 4: 실시예 1

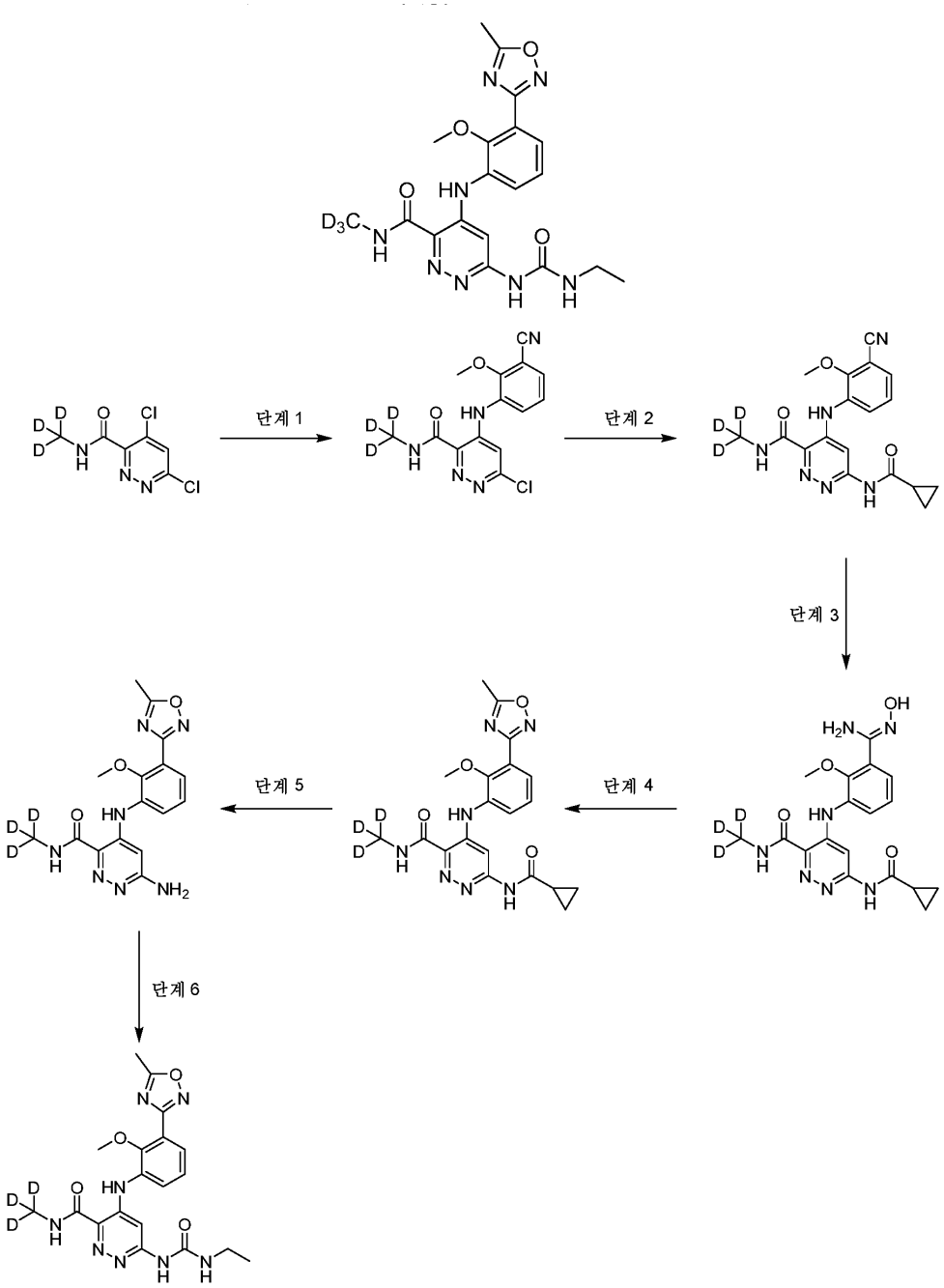
[0264] TFA (1.5 mL) 중 단계 3으로부터의 물질 메틸 (6-((2,4-디메톡시벤질)카르바모일)-5-((2-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)피리다진-3-일)카르바메이트 (0.109 mmol)의 용액을 60℃로 30분 동안 가열하였다. 완결된 후, 반응물을 농축시키고, DCM에 녹이고, 포화 수성 $NaHCO_3$으로 세척하여 중화시켰다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 정제를 위해 DMF에 녹였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지(XBridge) C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 15-45% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/min. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 메틸 (6-카르바모일-5-((2-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)피리다진-3-일)카르바메이트 (8.1 mg, 0.020 mmol, 18.28% 수율)를 수득하였다.

[0265] LCMS m/z 399.3 $(M+H)^+$; HPLC t_R 0.75분 (QC-ACN-TFA-XB).

[0266] ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.51 (br. s., 1H), 7.95 - 7.78 (m, 2H), 7.67 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.54 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.29 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.67 (s, 3H).

[0267] 실시예 2

[0268] 6-(3-에틸우레이도)-4-((2-메톡시-3-(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐)아미노)-N-(트리듀테로메틸)피리다진-3-카르복스아미드



[0269]

[0270] 단계 1:

[0271] THF (15 mL) 중 4,6-디클로로-N-트리듀테로메틸피리다진-3-카르복스아미드 (605 mg, 2.89 mmol) 및 3-아미노-2-메톡시벤조니트릴 (472 mg, 3.18 mmol)의 용액에 LiHMDS (2-MeTHF 중 0.5M, 18.5 mL, 9.25 mmol)를 첨가하였다. 반응 바이알을 25℃에서 35분 동안 교반하였다. 완결된 후, 반응물을 포화 수성 염화암모늄 용액, 물, 및 DCM을 첨가하여 켄칭하였다. 수성 층을 DCM으로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 6-클로로-4-((3-시아노-2-메톡시페닐)아미노)-N-트리듀테로메틸피리다진-3-카르복스아미

드를 수득하였다. 정량적 (2.89 mmol)으로 간주되어, 그대로 사용하였다.

[0272] LCMS m/z 321.0 $(M+H)^+$; HPLC t_R 0.84분 (방법 F).

[0273] 단계 2:

[0274] 1,4-디옥산 (15 mL) 중 단계 1로부터의 물질 (6-클로로-4-((3-시아노-2-메톡시페닐)아미노)-N-트리듀테로메틸피리다진-3-카르복스아미드 (2.89 mmol)), 시클로프로판카르복스아미드 (1.23 g, 14.5 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0.265 g, 0.289 mmol), Xantphos (0.334 g, 0.578 mmol) 및 Cs_2CO_3 (2.354 g, 7.23 mmol)을 5분 동안 혼합물을 통해 질소 기체를 버블링함으로써 탈기시켰다. 반응 용기를 밀봉하고, 130℃로 45분 동안 가열하였다. 완결된 후, 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고, 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 농축시켰다. 이어서, 조 단리물을 DMF 중에 로딩하고 DCM/MeOH 0-10%로 용리시키는 실리카 겔 상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 수용성 불순물을 함유하는 분획을 수득하였다. 목적 분획을 합하고, 물로 5회 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 4-((3-시아노-2-메톡시페닐)아미노)-6-(시클로프로판카르복스아미도)-N-트리듀테로메틸피리다진-3-카르복스아미드를 수득하였다. 물질은 정량적 (2.89 mmol)으로 간주되어 그대로 사용하였다.

[0275] LCMS m/z 370.1 $(M+H)^+$; HPLC t_R 0.78분 (방법 F).

[0276] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.37 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.78 (dd, *J*=8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J*=7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.36 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.13 - 2.01 (m, 1H), 0.90 - 0.75 (m, 4H)

[0277] 단계 3:

[0278] EtOH (15 mL) 중 4-((3-시아노-2-메톡시페닐)아미노)-6-(시클로프로판카르복스아미도)-N-트리듀테로메틸피리다진-3-카르복스아미드 (1.04 mmol) 및 히드록실아민 히드로클로라이드 (367 mg, 5.28 mmol)의 혼합물에 수산화칼륨 (285 mg, 5.07 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 밀봉하고, 85℃로 가열하였다. 19시간 후, 또 다른 분취량의 히드록실아민 히드로클로라이드 (367 mg, 5.28 mmol) 및 수산화칼륨 (285 mg, 5.07 mmol)을 각각 첨가하고, 반응물을 8시간 더 가열하였다. 완결된 후, 반응물을 실온으로 냉각시켰다. 반응물을 DCM으로 희석하고, 물에 부었다. 수성 층을 DCM으로 3회 추출한 다음, 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 갈색 고체를 수득하였다. 이 물질을 DCM 및 MeOH의 혼합물 중에 용해시키고, 실리카 겔 상에 로딩하고, 칼럼 크로마토그래피에 의해 DCM/MeOH 0-15%로 용리시키면서 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 농축시켜 (Z)-6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((3-(N'-히드록시카르밤이미도일)-2-메톡시페닐)아미노)-N-트리듀테로메틸피리다진-3-카르복스아미드 (260 mg, 0.646 mmol, 62.4% 수율)를 수득하였다.

[0279] LCMS m/z 403.1 $(M+H)^+$; HPLC t_R 0.54분 (분석용 HPLC 방법 TS1).

[0280] 단계 4:

[0281] 실온에서 DMF (3 mL) 중 (Z)-6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((3-(N'-히드록시카르밤이미도일)-2-메톡시페닐)아미노)-N-트리듀테로메틸피리다진-3-카르복스아미드 (147 mg, 0.365 mmol) 및 아세트산 (0.031 mL, 0.548 mmol)의 용액에 DIC (0.114 mL, 0.731 mmol)를 첨가하였다. 90분 후, 또 다른 분취량의 각각의 아세트산 (0.031 mL, 0.548 mmol) 및 DIC (0.114 mL, 0.731 mmol)를 첨가하고, 반응물을 추가로 1시간 동안 교반하였다. 이어서, TBAF (THF 중 1M, 1.83 mL, 1.83 mmol)를 단일 부분으로 첨가하였다. 55분 후, 또 다른 분취량의 TBAF (THF 중 1M, 1.83 mL, 1.83 mmol)를 첨가하고, 반응을 20분 후에 완료하였다. 완결된 후, 반응물을 DCM, 물, 및 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액 1.5 mL로 희석하였다. 유기 층을 물로 3회 세척한 다음, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 갈색 물질을 수득하였다. 이 물질을 DMF 중에 용해시키고, 실리카 겔 상에 로딩하여 칼럼 크로마토그래피에 의해 DCM/MeOH 0-15%로 용리시키면서 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 농축시켜 6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((2-메톡시-3-(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐)아미노)-N-트리듀테로메틸피리다진-3-카르복스아미드 (116 mg, 0.272 mmol, 74.5% 수율)를 수득하였다.

[0282] LCMS m/z 427.1 $(M+H)^+$; HPLC t_R 0.76분 (방법 F).

[0283] 단계 5:

[0284] EtOH (0.92 mL) 중 6-(시클로프로판카르복스아미도)-4-((2-메톡시-3-(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐)아미노)-N-트리듀테로메틸피리다진-3-카르복스아미드 (39 mg, 0.091 mmol)에 수산화칼륨 (15.4 mg, 0.274 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 밀봉하고, 85℃로 80분 동안 가열하였다. 완결된 후, 반응물을 포화 수성 염화암모늄 용액 및 물로 켄칭하였다. 조 혼합물을 $CHCl_3$/iPrOH 4/1로 3회 추출하고, 합한 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 6-아미노-4-((2-메톡시-3-(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐)아미노)-N-(트리듀테로메틸)피리다진-3-카르복스아미드를 수득하였다. 물질은 정량적 (0.091 mmol)으로 간주되어, 그대로 사용하였다.

[0285] LCMS m/z 359.0 $(M+H)^+$; HPLC t_R 0.63분 (방법 F).

[0286] 단계 6:

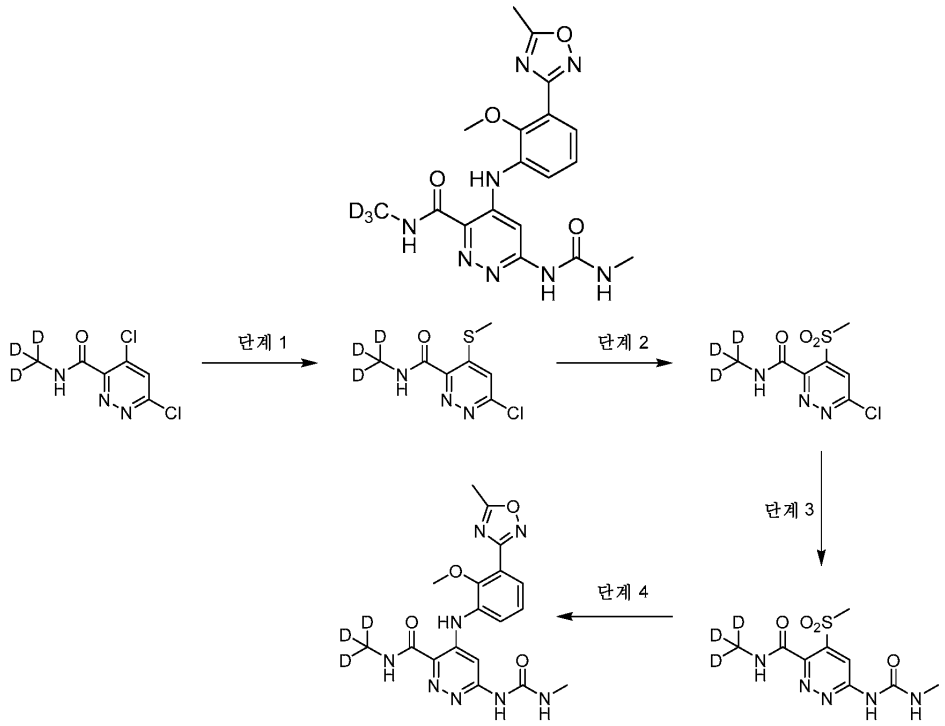
[0287] 단계 5로부터의 물질 (6-아미노-4-((2-메톡시-3-(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐)아미노)-N-트리듀테로메틸피리다진-3-카르복스아미드 (0.091 mmol))을 DMSO (0.91 mL) 중에 용해시키고, TEA (63.4 μl, 0.455 mmol) 및 이소시아네이토에탄 (14.1 μl, 0.182 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 100℃로 2시간 15분 동안 가열한 다음, 또 다른 분취량의 이소시아네이토에탄 (28.1 μl, 0.364 mmol)을 첨가하였다. 100℃에서 추가로 1시간 교반한 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 몇 방울의 물로 희석하여 과량의 시약을 켄칭하고, DMSO 1.1 mL를 첨가하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS를 통해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 20분에 걸쳐 10-50% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/min. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 6-(3-에틸우레이도)-4-((2-메톡시-3-(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐)아미노)-N-트리듀테로메틸피리다진-3-카르복스아미드, TFA (18.7 mg, 0.032 mmol, 35.2% 수율)를 수득하였다.

[0288] LCMS m/z 430.1 $(M+H)^+$; HPLC t_R 1.11분 (QC-ACN-TFA-XB).

[0289] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 7.74 - 7.60 (m, 3H), 7.44 (br. s., 1H), 7.37 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.19 - 3.06 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.04 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

[0290] 실시예 3

[0291] 4-((2-메톡시-3-(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐)아미노)-N-(트리듀테로메틸)-6-(3-메틸우레이도)피리다진-3-카르복스아미드



[0292]

[0293] 단계 1:

[0294] 0℃에서 THF (8 mL) 중 4,6-디클로로-N-트리듀테로메틸피리다진-3-카르복스아미드 (0.200 g, 0.957 mmol)의 용액에 물 (1.6 mL) 중 소듐 메탄티올레이트 (0.067 g, 0.957 mmol)의 냉각 용액 (0℃)을 적가하였다. 5분 후, 물 (0.4 mL) 중 또 다른 분취량의 소듐 메탄티올레이트 (0.017 g, 0.239 mmol)를 첨가하였다. 추가로 5분 후, 물 (0.4 mL) 중 또 다른 분취량의 소듐 메탄티올레이트 (0.017 g, 0.239 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 5분 동안 교반한 다음, 물 및 DCM의 첨가를 통해 켄칭하였다. 수성 층을 DCM으로 3회 추출하고, 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 6-클로로-N-트리듀테로메틸-4-(메틸티오)피리다진-3-카르복스아미드 (205 mg, 0.929 mmol, 97% 수율)를 수득하였다. 그대로 사용하였다.

[0295] LCMS m/z 220.9 $(M+H)^+$; HPLC t_R 0.63분 (방법 F).

[0296] 단계 2:

[0297] 6-클로로-N-트리듀테로메틸-4-(메틸티오)피리다진-3-카르복스아미드 (0.205 g, 0.929 mmol)를 DCM (9.3 mL) 중에 용해시키고, mCPBA (77%, 0.833 g, 3.72 mmol)를 단일 부분으로 첨가하였다. 반응물을 90분 동안 교반하였다. 완결된 후, 고체를 여과하고, 나머지 조 물질을 Hex/EtOAc 0-100%로 용리시키는 칼럼 크로마토그래피를 위해 미량의 메탄올을 함유하는 DCM 중에서 실리카 겔 상에 로딩하여 6-클로로-N-트리듀테로메틸-4-(메틸술포닐)피리다진-3-카르복스아미드 (198 mg, 0.784 mmol, 84% 수율)를 수득하였다.

[0298] LCMS m/z 252.9 $(M+H)^+$; HPLC t_R 0.53분 (방법 F).

[0299] 단계 3:

[0300] 1,4-디옥산 (1.6 mL) 중 6-클로로-N-트리듀테로메틸-4-(메틸술포닐)피리다진-3-카르복스아미드 (40 mg, 0.158 mmol), Xantphos (18.3 mg, 0.032 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (14.5 mg, 0.016 mmol), 1-메틸우레아 (17.6 mg, 0.237 mmol) 및 Cs_2CO_3 (129 mg, 0.396 mmol)의 혼합물을 10분 동안 혼합물을 통해 질소 기체를 버블링함으로써 탈기시켰다. 반응 용기를 밀봉하고, 70℃로 30분 동안 가열하였다. 완결된 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 미량의 메탄올을 함유하는 DCM에 녹이고, 실리카 겔 상에 로딩하고, 칼럼 크로마토그래피에 의해 DCM/MeOH 0-10%로 용리시키면서 정제하여 N-트리듀테로메틸-4-(메틸술포닐)-6-(3-메틸우레이도)피리다진-3-카르복스아미드 (20 mg, 0.069 mmol, 43.5% 수율)를 수득하였다.

[0301] LCMS m/z 291.0 $(M+H)^+$; HPLC t_R 0.48분 (방법 F).

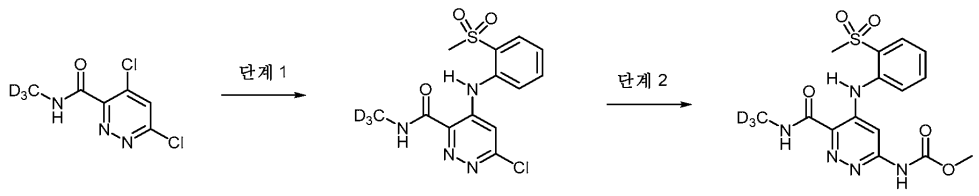
[0302] 단계 4:

[0303] 실온에서 EtOH (0.6 mL) 중 2-메톡시-3-(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)아닐린 (14.1 mg, 0.069 mmol, 실시예 C의 단계 3 및 4와 유사하게 제조함) 및 N-트리듀테로메틸-4-(메틸술포닐)-6-(3-메틸우레이도)피리다진-3-카르복스아미드 (10 mg, 0.034 mmol)의 혼합물에 HCl (1,4-디옥산 중 4M, 10 μl, 0.040 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 100℃로 17시간 동안 가열하였다. 완결된 후, 반응물을 농축시키고, 몇 방울의 Et_3N을 함유하는 DMSO 2 mL에 녹여 임의의 잔류 HCl을 중화시키고, 용액을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 15-100% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/min. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 4-((2-메톡시-3-(5-메틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐)아미노)-N-(트리듀테로메틸)-6-(3-메틸우레이도)피리다진-3-카르복스아미드 (5.0 mg, 0.011 mmol, 32.1% 수율)를 수득하였다.

[0304] LCMS m/z 415.9 $(M+H)^+$; HPLC t_R 1.41분 (QC-ACN-AA-XB).

[0305] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.71 - 7.63 (m, 2H), 7.37 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.29 (br. s., 1H), 3.73 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.67 (s, 3H).

[0306] 실시예 4



[0307]

[0308] 단계 1:

[0309] THF (10 ml) 중 2-(메틸술포닐)아닐린 (164 mg, 0.957 mmol) 및 4,6-디클로로-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복스아미드 (200 mg, 0.957 mmol)의 투명한 용액에 포타슘 tert-부톡시드 (322 mg, 2.87 mmol)를 첨가하고, 65℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 NH_4Cl로 켄칭하고, pH를 1N HCl을 사용하여 7.0으로 조정하고, EtOAc (2x)로 추출하였다. 유기 층을 수집하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 6-클로로-N-(메틸-d3)-4-((2-(메틸술포닐)페닐)아미노)피리다진-3-카르복스아미드를 수득하였다, M+H=344. t_R =1.62분.

[0310] LCMS 방법: 출발 % B = 0, 최종 % B = 100, 구배 시간 = 4분, 유량 = 4 ml/분, 파장 = 220, 용매 쌍 = ACN-H2O-NH4OAC, 용매 A = 5:95 ACN:물, 10-mM NH4OAc 함유, 용매 B = 95:5 ACN:물, 10-mM NH4OAc 함유, 칼럼 1 = 1: 워터스 엑스브리지 C18 4.6 x 50 mm 5 um, 오븐 온도 = 35.

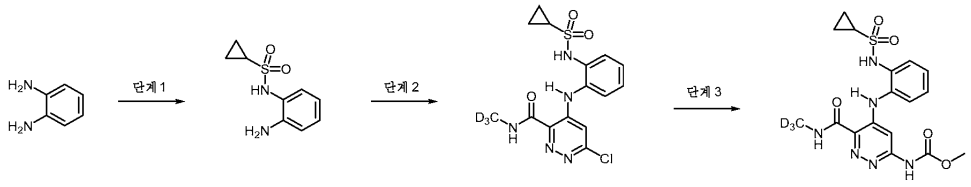
[0311] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.23 - 11.16 (m, 1H), 9.41 - 9.32 (m, 1H), 8.06 - 7.93 (m, 1H), 7.85 - 7.72 (m, 2H), 7.60 - 7.48 (m, 1H), 7.31 - 7.19 (m, 1H), 3.20 (s, 3H).

[0312] 단계 2:

[0313] 디옥산 (1.0 mL) 중 6-클로로-N-(메틸-d3)-4-((2-(메틸술포닐)페닐)아미노)피리다진-3-카르복스아미드 (20 mg, 0.058 mmol), 메틸 카르바메이트 (13.10 mg, 0.175 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (5.33 mg, 5.82 μmol), Xantphos (6.73 mg, 0.012 mmol), Cs_2CO_3 (37.9 mg, 0.116 mmol)의 용액에 질소로 5분 동안 폭기한 다음, 예열된 130℃ 가열 블록에 1시간 동안 두었다. 반응물을 냉각시키고, DMF로 희석하고, 여과하고, 역상 HPLC에 의한 정제 후에 농축시켜 메틸 (6-((메틸-d3)카르바모일)-5-((2-(메틸술포닐)페닐)아미노)피리다진-3-일)카르바메이트를 수득하였다, M+H=383.

[0314] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.10 - 11.05 (m, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.05 - 7.94 (m, 1H), 7.86 - 7.69 (m, 4H), 7.55 - 7.42 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.18 (s, 3H).

[0315] 실시예 5

[0316] 

[0317] 단계 1:

[0318] 0℃에서 CH_2Cl_2 (30 mL) 중 벤젠-1,2-디아민 (0.5 g, 4.62 mmol)의 용액에 TEA (1.289 mL, 9.25 mmol)를 첨가하고, 이어서 시클로프로판술포닐 클로라이드 (0.683 g, 4.85 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 실온으로 가온시키고, 2 h 동안 교반하였다. 1M HCl을 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 고체 NaOH를 사용하여 pH=11로 조정하고, CH_2Cl_2로 추출하였다. 이어서, 염기성화된 수성 층을 3N HCl을 사용하여 중화시키고, CH_2Cl_2로 추출하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 N-(2-아미노페닐)시클로프로판술폰아미드을 수득하였다, M+H=213. t_R = 0.75분 LCMS 방법: 출발 %B = 0, 최종 %B = 100, 구배 시간 1.5분, 유량 1분/mL, 파장 220, 용매 쌍 = 물: ACN: TFA, 용매 A = 90:10 물: 0.1% TFA 함유 ACN, 용매 B = 10:90 물: 0.1% TFA 함유 ACN, 칼럼 = 1: 워터스 액퀴티 BEH C18 1.7 um 2.0 x 50 mm.

[0319] 단계 2:

[0320] 테트라히드로푸란 (6 ml) 중 4,6-디클로로-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복스아미드 (423 mg, 2.026 mmol) 및 N-(2-아미노페닐)시클로프로판술폰아미드 (430 mg, 2.026 mmol)의 투명한 용액에 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (6077 μl, 6.08 mmol)를 0℃에서 적가하여 암호박색으로 변색되도록 하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 0℃에서 물 (1 mL)로 켄칭하고, 1N HCl을 사용하여 pH = 5-6으로 산성화시키고, AcOEt (50 mL)로 추출한 다음, 혼합물을 1N NaOH 용액 (50 mL)으로 추출하고, 수성 층을 AcOEt (20 mL)로 세척하고, 진한 HCl을 사용하여 pH = 5-6까지 산성화시키고, AcOEt (50 mL)로 추출하고, 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4) 시키고, 농축시켜 목적 6-클로로-4-((2-(시클로프로판술폰아미도)페닐)아미노)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복스아미드를 수득하였으며, 이를 그대로 사용하였다, M+H=385.

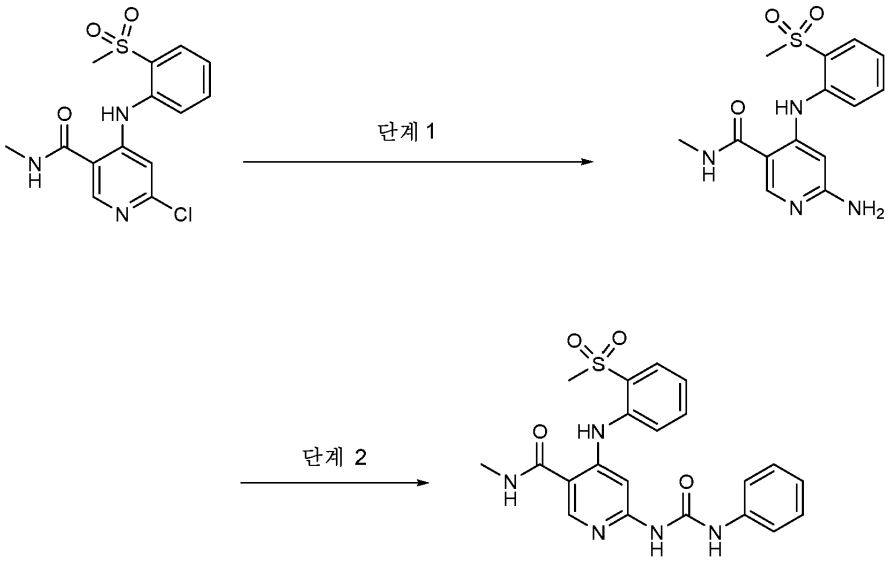
[0321] ^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d_4) δ 7.67 - 7.54 (m, 1H), 7.51 - 7.31 (m, 3H), 6.98 - 6.86 (m, 1H), 2.79 - 2.65 (m, 1H), 1.04 - 0.90 (m, 4H)

[0322] 단계 3:

[0323] 디옥산 (1.0 mL) 중 6-클로로-4-((2-(시클로프로판술폰아미도)페닐)아미노)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복스아미드 (25 mg, 0.065 mmol), 메틸 카르바메이트 (14.63 mg, 0.195 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (5.95 mg, 6.50 μmol), Xantphos (7.52 mg, 0.013 mmol), Cs_2CO_3 (42.3 mg, 0.130 mmol)의 혼합물을 질소로 5분 동안 폭기한 다음, 예열된 130℃ 가열 블록에 1시간 동안 두었다. 반응물을 냉각시키고, DMF로 희석하고, 여과하고, 역상 정제용 HPLC에 의해 정제하여 메틸 (5-((2-(시클로프로판술폰아미도)페닐)아미노)-6-((메틸-d3)카르바모일)피리다진-3-일)카르바메이트를 수득하였다, M+H=424.

[0324] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.67 - 10.55 (m, 1H), 9.12 - 8.93 (m, 1H), 7.67 - 7.18 (m, 5H), 3.45 (s, 3H), 2.71 - 2.61 (m, 1H), 0.99 - 0.75 (m, 4H).

[0325] 실시예 6



[0326]

[0327] 단계 1:

[0328] 6-클로로-N-메틸-4-((2-(메틸술포닐)페닐)아미노)니코틴아미드 (30 mg, 0.088 mmol), 1,1-디메틸우레아 (11.67 mg, 0.132 mmol)를 DMA (1 mL)에 첨가하였다. 이를 N_2로 퍼징하면서 5분 동안 교반하였다. $Pd_2(dba)_3$ (8.08 mg, 8.83 μmol), Xantphos (10.22 mg, 0.018 mmol) 및 Cs_2CO_3 (57.5 mg, 0.177 mmol)을 N_2로 여전히 퍼징하면서 반응물에 첨가하였다. 이어서, 반응물을 밀봉하고, 145℃에서 2시간 동안 가열하였다. 반응은 목적하는 우레아 대체 생성물을 제공하지 않았으나, 6-아미노-N-메틸-4-((2-(메틸술포닐)페닐)아미노)니코틴아미드를 수득하였다. LCMS 체류 시간 0.54분. M+1= 321. 워터스 액퀴티 SDS: 칼럼: BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상: (A) 물; (B) 아세토니트릴; 완충제: 0.05% TFA; 구배 범위: 2%-98% B (0에서 1분까지) 98%B (1.5분까지) 98%-2% B (1.6분까지); 구배 시간: 1.6분; 유량: 0.8 mL/분; 분석 시간: 1.7분; 검출: 검출기 1: 220 nm에서의 UV; 검출기 2: MS (ES+).

[0329] 단계 2:

[0330] 6-아미노-N-메틸-4-((2-(메틸술포닐)페닐)아미노)니코틴아미드 (40 mg, 0.125 mmol) 및 이소시아네이토벤젠 (14.87 mg, 0.125 mmol)을 디옥산 (1 mL)에 첨가하였다. 반응 혼합물 밤새 교반하였다. 반응물을 여과하고, 역상 정제용 HPLC로 정제하였다. 이로써 목적 생성물 N-메틸-4-((2-(메틸술포닐)페닐)아미노)-6-(3-페닐우레이도)니코틴아미드 (15.8 mg, 0.033 mmol, 26.8% 수율)를 수득하였다.

[0331] ^{1}H NMR (500 MHz, METHANOL-d_4) δ 8.47 - 8.43 (m, 1H), 8.05 - 8.01 (m, 1H), 7.73 - 7.68 (m, 2H), 7.64 - 7.59 (m, 4H), 7.49 - 7.44 (m, 2H), 7.43 - 7.39 (m, 1H), 7.42 - 7.39 (m, 1H), 7.36 - 7.34 (m, 1H), 7.32 - 7.27 (m, 3H), 7.21 - 7.16 (m, 1H), 7.10 - 7.04 (m, 1H), 3.17 - 3.08 (m, 3H), 2.97 - 2.91 (m, 3H)

[0332] 실시예 7



[0333]

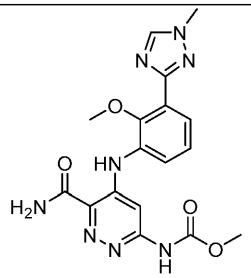
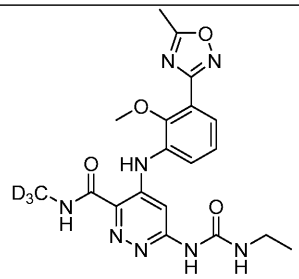
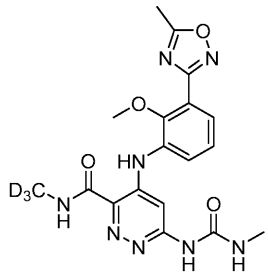
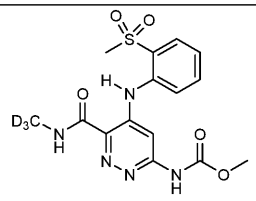
[0334] 단계 1:

[0335] 6-클로로-4-((2-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)-N-(메틸-d3)피리다진-3-카르복스아미드 (25 mg, 0.066 mmol), 우레아 (7.97 mg, 0.133 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (6.08 mg, 6.63 μmol), Xantphos (5.76 mg, 9.95 μmol) 및 Cs_2CO_3 (43.2 mg, 0.133 mmol)을 디옥산 (2.0 mL) 중에 용해시켰다. 이를 탈기하고, N_2로 재충전하였다. 이를 밀봉하고, 130℃에서 1.0시간 동안 교반하였다. 반응은 목적 생성물을 제공하였다. 이를 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 역상 정제용 HPLC로 정제하여 4-((2-메톡시-3-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐)아미노)-N-(메틸-d3)-6-우레이도피리다진-3-카르복스아미드 (5.3 mg, 0.013 mmol, 19.55% 수율)를 수득하였다.

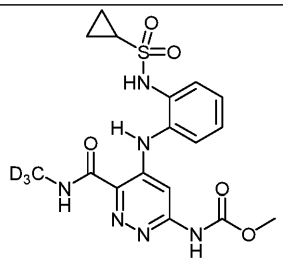
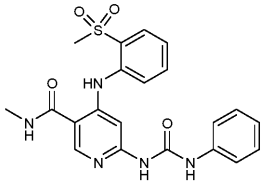
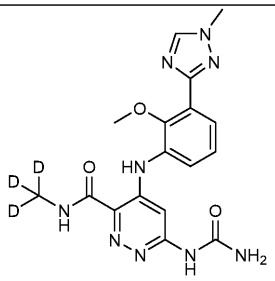
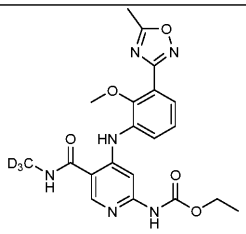
[0336] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.07 - 10.93 (m, 1H), 9.62 - 9.44 (m, 1H), 9.21 - 9.06 (m, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.84 - 7.72 (m, 1H), 7.69 - 7.62 (m, 1H), 7.57 - 7.50 (m, 1H), 7.31 - 7.21 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.84 - 3.55 (m, 3H)

[0337] 표 1의 실시예를 상기 제시된 실시예를 제조하는 데 사용된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다.

[0338] 표 1

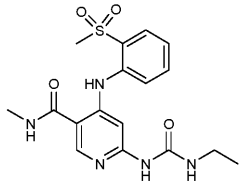
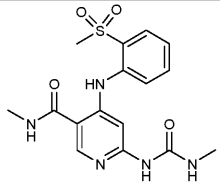
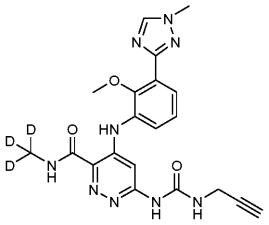
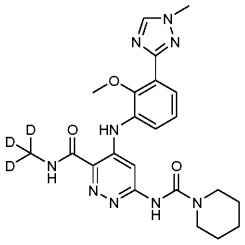
실시예 번호	구조	Mol Wt	LCMS *m/z* 관찰치	HPLC t_R (min)	HPLC 방법
1		398.38	399.3	0.75	QC-ACN-TFA-XB
2		429.46	430.1	1.11	QC-ACN-TFA-XB
3		415.43	415.9	1.41	QC-ACN-AA-XB
4		382.41	383	1.04	QC-ACN-AA-XB

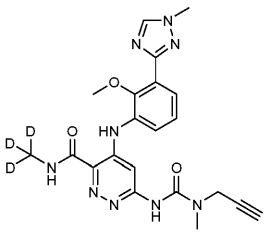
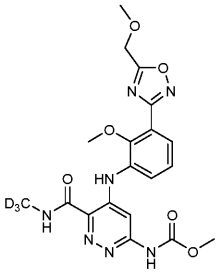
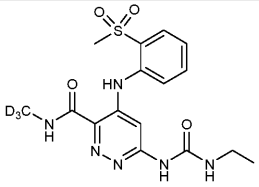
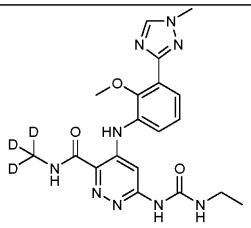
[0339]

실시예 번호	구조	Mol Wt	LCMS *m/z* 관찰치	HPLC t_R (min)	HPLC 방법
5		423.46	424	1.21	QC-ACN-AA-XB
6		439.49	440.1	1.16	QC-ACN-TFA-XB
7		400.42	401.3	0.69	QC-ACN-TFA-XB
8		429.45	430.1	0.73	방법 B

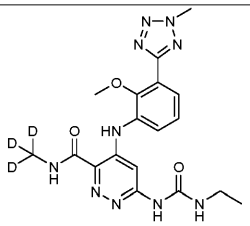
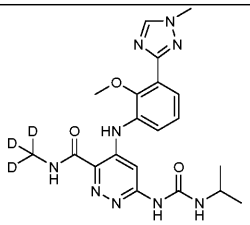
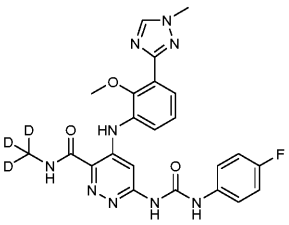
[0340]

[0341]

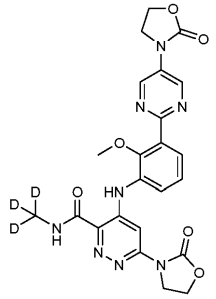
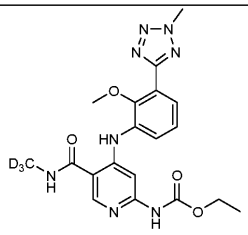
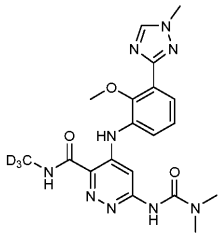
실시예 번호	구조	Mol Wt	LCMS *m/z* 관찰치	HPLC t_R (min)	HPLC 방법
9		391.45	392	0.93	QC-ACN-TFA-XB
10		377.42	378	0.97	QC-ACN-AA-XB
11		438.47	439.4	1.05	QC-ACN-AA-XB
12		468.54	469.2	1.04	QC-ACN-TFA-XB

실시예 번호	구조	Mol Wt	LCMS *m/z* 관찰치	HPLC t_R (min)	HPLC 방법
13		452.49	453	1.07	QC-ACN-AA-XB
14		446.44	446.9	1.37	QC-ACN-TFA-XB
15		395.45	396.2	0.83	QC-ACN-TFA-XB
16		428.47	429.2	0.9	QC-ACN-TFA-XB

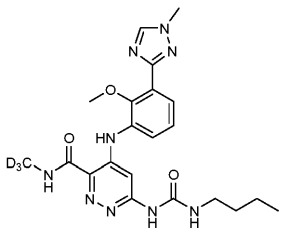
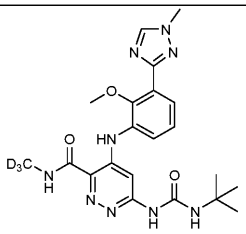
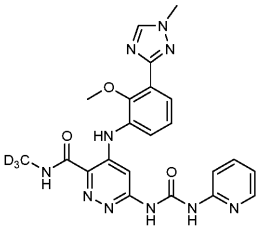
[0342]

실시예 번호	구조	Mol Wt	LCMS *m/z* 관찰치	HPLC t_R (min)	HPLC 방법
17		429.46	430.2	1.05	QC-ACN-TFA-XB
18		**442.5**	**443.2**	**1**	**QC-ACN-TFA-XB**
19		494.51	495.2	1.53	QC-ACN-AA-XB

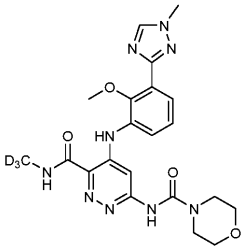
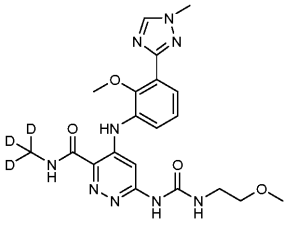
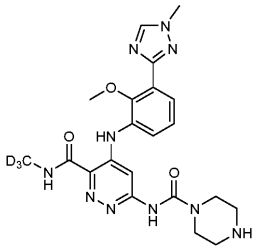
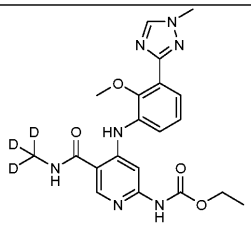
[0343]

실시예 번호	구조	Mol Wt	LCMS *m/z* 관찰치	HPLC t_R (min)	HPLC 방법
20		509.5	510.2	1.11	QC-ACN-TFA-XB
21		429.46	430.3	1.06	QC-ACN-TFA-XB
22		428.47	429.2	0.74	QC-ACN-TFA-XB

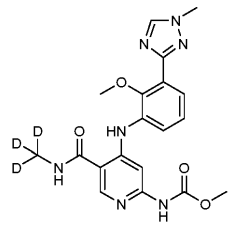
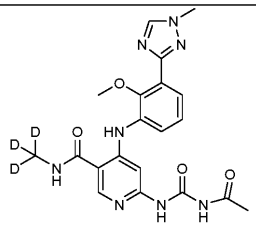
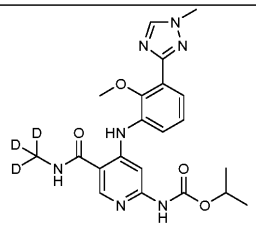
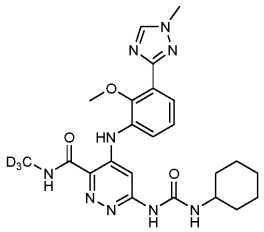
[0344]

실시예 번호	구조	Mol Wt	LCMS *m/z* 관찰치	HPLC t_R (min)	HPLC 방법
23		456.53	457.2	1.41	QC-ACN-AA-XB
24		456.53	457.3	1.04	QC-ACN-TFA-XB
25		477.5	478.1	0.98	QC-ACN-TFA-XB

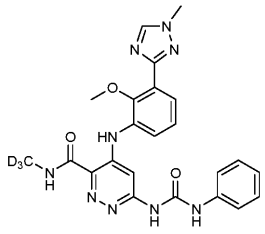
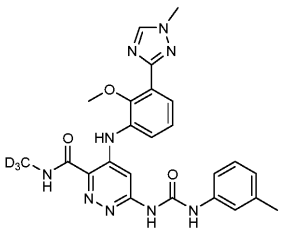
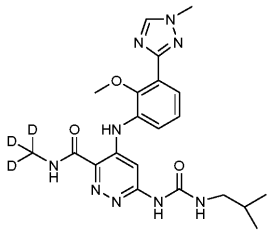
[0345]

실시예 번호	구조	Mol Wt	LCMS *m/z* 관찰치	HPLC t_R (min)	HPLC 방법
26		470.51	471.4	0.96	QC-ACN-AA-XB
27		458.5	459.2	0.87	QC-ACN-TFA-XB
28		469.52	470.1	0.7	QC-ACN-TFA-XB
29		428.47	429.1	0.92	QC-ACN-TFA-XB

[0346]

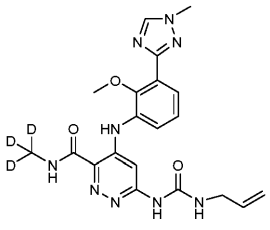
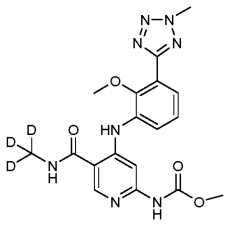
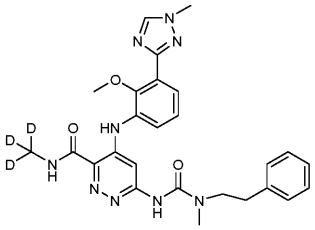
실시예 번호	구조	Mol Wt	LCMS *m/z* 관찰치	HPLC t_R (min)	HPLC 방법
30		414.44	415.2	0.77	QC-ACN-TFA-XB
31		441.47	442.1	1	QC-ACN-AA-XB
32		442.49	443.2	1.19	QC-ACN-AA-XB
33		482.56	483.2	1.22	QC-ACN-TFA-XB

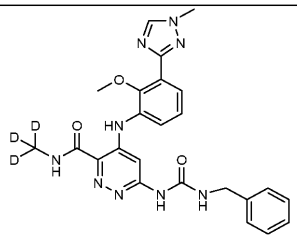
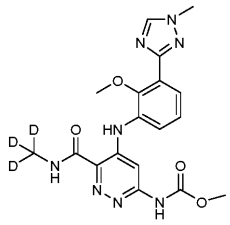
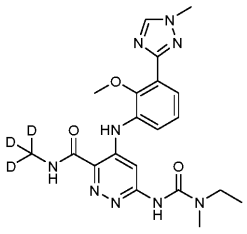
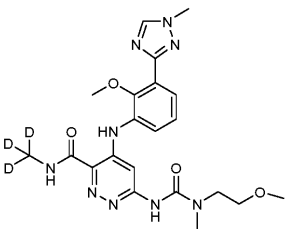
[0347]

실시예 번호	구조	Mol Wt	LCMS *m/z* 관찰치	HPLC t_R (min)	HPLC 방법
34		476.52	477.4	1.39	QC-ACN-AA-XB
35		490.54	491.4	1.52	QC-ACN-AA-XB
36		456.53	457.3	1.09	QC-ACN-TFA-XB

[0348]

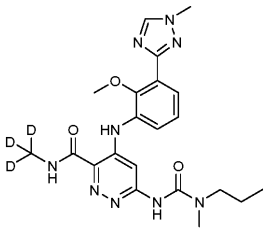
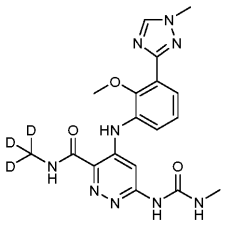
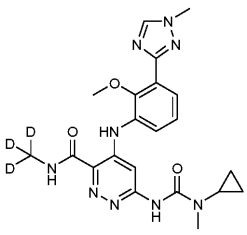
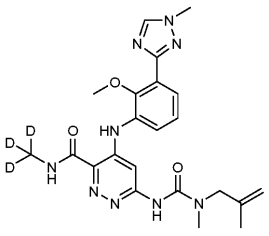
[0349]

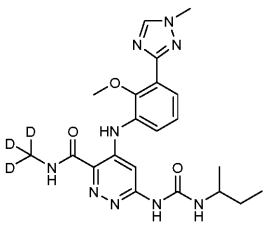
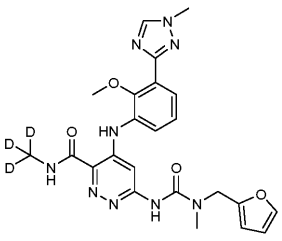
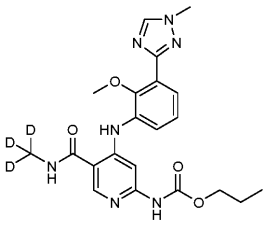
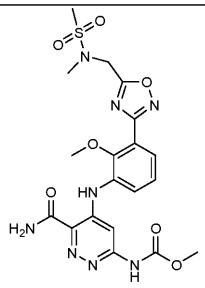
실시예 번호	구조	Mol Wt	LCMS *m/z* 관찰치	HPLC t_R (min)	HPLC 방법
37		440.48	441.2	1.17	QC-ACN-AA-XB
38		415.43	416.3	1.16	QC-ACN-AA-XB
39		518.6	519.3	1.2	QC-ACN-TFA-XB

40		490.54	491.2	1.42	QC-ACN-AA-XB
41		415.43	416.1	1.06	QC-ACN-AA-XB
42		442.5	443.3	1.08	QC-ACN-AA-XB
43		472.52	473.4	0.86	QC-ACN-TFA-XB

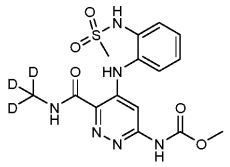
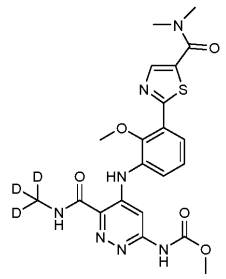
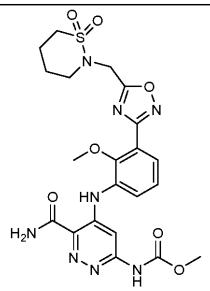
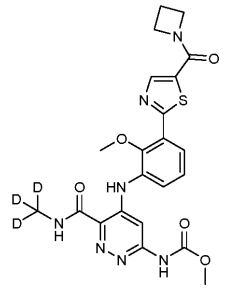
[0350]

[0351]

44		456.53	457.2	1.01	QC-ACN-TFA-XB
45		414.44	415.2	0.93	QC-ACN-AA-XB
46		454.51	455.4	1.16	QC-ACN-AA-XB
47		468.54	469.1	1.06	QC-ACN-TFA-XB

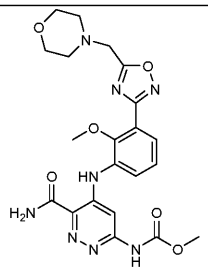
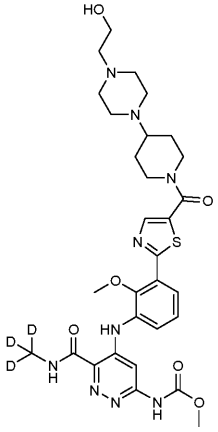
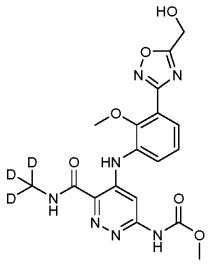
48		456.53	457.1	1.06	QC-ACN-TFA-XB
49		494.53	495.2	1.03	QC-ACN-TFA-XB
50		442.49	443.3	0.96	QC-ACN-TFA-XB
51		506.49	507	1.16	QC-ACN-AA-XB

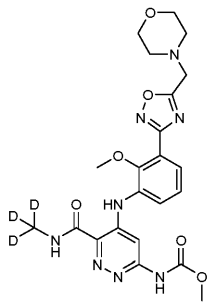
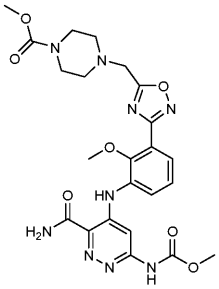
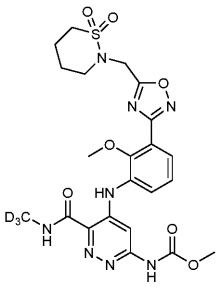
[0352]

52		397.42	398.3	0.79	QC-ACN-TFA-XB
53		488.54	489.1	1.42	QC-ACN-AA-XB
54		532.53	533.1	1.36	QC-ACN-AA-XB
55		500.55	501.1	1.62	QC-ACN-AA-XB

[0353]

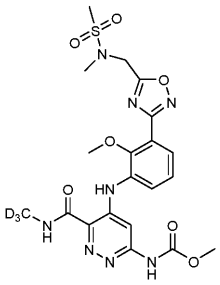
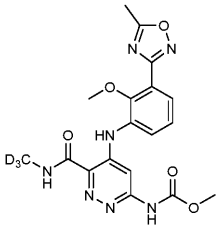
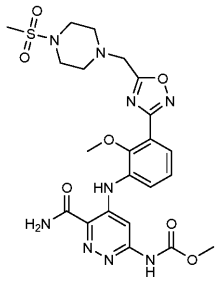
[0354]

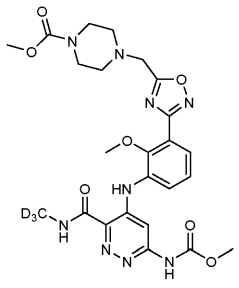
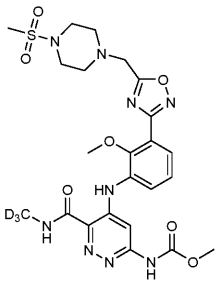
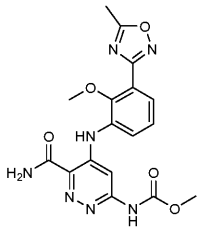
56		484.47	485.3	1.19	QC-ACN-AA-XB
57		656.78	657.3	1.08	QC-ACN-AA-XB
58		432.41	433.2	1.1	QC-ACN-AA-XB

59		501.52	502.3	0.85	QC-ACN-TFA-XB
60		541.53	542.1	1.31	QC-ACN-AA-XB
61		549.58	550.2	1.37	QC-ACN-TFA-XB

[0355]

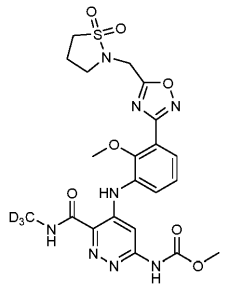
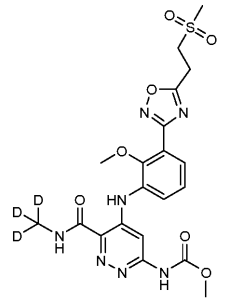
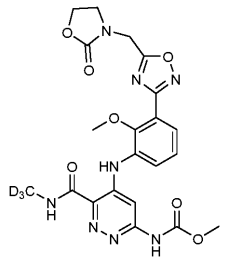
[0356]

62		523.54	524.2	1.33	QC-ACN-AA-XB
63		416.41	417.2	1.35	QC-ACN-AA-XB
64		561.57	562.3	1.22	QC-ACN-AA-XB

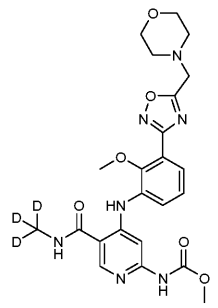
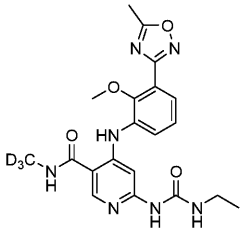
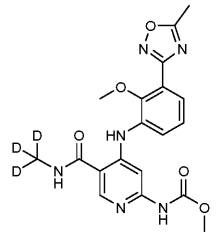
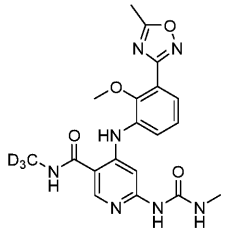
65		558.57	559.2	1.43	QC-ACN-AA-XB
66		578.62	579.2	1. 33	QC-ACN-AA-XB
67		399.37	400.2	1.25	QC-ACN-TFA-XB

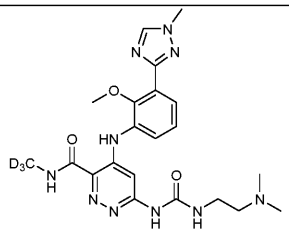
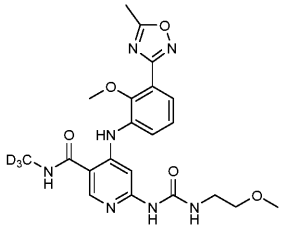
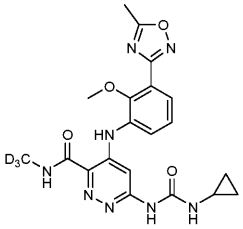
[0357]

[0358]

68		535.55	536.1	1.27	QC-ACN-AA-XB
69		508.52	509.2	1.02	QC-ACN-AA-XB
70		501.47	502.2	0.97	QC-ACN-AA-XB

[0359]

71		500.53	501.3	1.32	QC-ACN-AA-XB
72		428.47	429	1.3	QC-ACN-AA-XB
73		415.42	416.2	1.31	QC-ACN-AA-XB
74		414.44	415.3	1.22	QC-ACN-AA-XB

75		471.54	472.2	0.85	QC-ACN-AA-XB
76		458.49	459.2	1.26	QC-ACN-AA-XB
77		441.47	442.1	1.13	QC-ACN-TFA-XB

[0360]

[0361] 생물학적 검정

[0362] 하기 검정을 사용하여 본 발명의 화합물에 대한 활성을 보여주었다.

[0363] 인간 전혈에서의 IFNα-유도 STAT 인산화

[0364] 화합물과 함께 1시간 동안 인큐베이션한 후, 인간 전혈 (항응고제로서 EDTA 또는 ACD-A를 이용)을 1000 U/mL 재조합 인간 IFNα A/D (R&D 시스템즈(R&D Systems) 11200-2)를 사용하여 15분 동안 자극하였다. 자극을 고정/용해 완충제 (BD 558049)를 첨가하여 정지시켰다. 세포를 CD3 FITC 항체 (BD 555916)로 염색하고, 세척하고, 얼음 상에서 펌 III 완충제 (BD 558050)를 사용하여 투과화시켰다. 이어서, 세포를 알렉사-플루오르 647 pSTAT5 (pY694) 항체 (BD 612599)를 사용하여 30분 동안 염색한 후, FACS 칸토 II(FACS Canto II) 상에서 분석하였다. pSTAT5 발현의 양을 CD3 양성 집단에 게이팅시킨 후 중앙 형광 강도에 의해 정량화하였다.

[0365] 인간 전혈 억제 데이터에서의 IFNα-유도 STAT 인산화

실시예 번호	인간 WB IFNα-유도 Stat Phosph. (IC_{50}, μM)
1	0.07
2	0.11
3	0.19
4	>10
5	0.75
6	>10
7	0.32
8	0.30
9	1.10
10	3.69
11	0.06
12	0.61
13	ND
14	1.10
15	0.52
16	0.02
17	ND
18	0.15
19	ND
20	>10
21	0.42
22	0.22
23	0.15
24	0.23
25	1.18
26	1.18
27	0.14
28	>10
29	0.11

[0366]

실시예 번호	인간 WB IFNα-유도 Stat Phosph. (IC_{50}, μM)
30	0.10
31	ND
32	0.20
33	0.12
34	0.52
35	0.50
36	0.15
37	0.06
38	0.13
39	2.46
40	0.29
41	0.21
42	0.35
43	0.57
44	0.33
45	0.08
46	2.21
47	0.43
48	0.20
49	0.19
50	0.15
51	0.09
52	>10
53	0.84
54	0.03
55	0.76
56	0.11
57	0.25
58	1.86
59	0.29
60	0.14
61	0.06
62	0.10
63	0.97
64	0.10
65	0.33
66	0.13
67	0.27

[0367]

실시예 번호	인간 WB IFNα-유도 Stat Phosph. (IC_{50}, μM)
68	0.20
69	1.03
70	1.15
71	0.30
72	0.14
73	0.77
74	0.21
75	0.47
76	0.16
77	0.21

[0368]

[0369] ND - 이용가능한 데이터 없음